РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ В ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ В ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

СЕРИЯ РУКОВОДСТВ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ В ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

РУКОВОДСТВО ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

Под общей редакцией
чл.-кор. РАМН Ю.А. Александровского,
проф. Н.Г. Незнанова

Издано при поддержке
Российского общества психиатров

Москва
Издательство «Литтерра»
2014

УДК 616.89-085(035.3)
ББК 56.12я81
Р27

Издано при финансовой поддержке Федерального агентства по печати и массовым коммуникациям в рамках Федеральной целевой программы «Культура России (2012–2018 годы)»

Серия основана в 2002 году

Авторы:
Ю.А. Александровский, Р.В. Ахапкин, В.В. Вандыш-Бубко, А.В. Васильева, Г.Е. Введенский, М.А. Винникова, С.И. Гаврилова, А.Ю. Гончаренко, Л.Н. Горобец, А.Ю. Егоров, А.О. Дробинская, Н.Н. Иванец, М.В. Иванов, С.В. Иванов, Н.М. Залуцкая, Б.Д. Карвасарский, Н.Д. Кибрик, М.Я. Киссин, В.Л. Козловский, Е.В. Корень, Д.Н. Костерин, В.Н. Краснов, Т.А. Куприянова, А.В. Лобачев, Г.Э. Мазо, А.А. Марченко, А.М. Марченко, Р.Ф. Насырова, Н.Г. Незнанов, Н.В. Симашкова, А.Б. Смулевич, Н.К. Сухотина, А.А. Ткаченко, В.К. Шамрей, М.Ю. Шипилин, Б.Д. Цыганков, М.И. Ягубов

Рецензенты:
А.Г. Софронов — д-р мед. наук, проф., главный специалист по психиатрии Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, заведующий кафедрой психиатрии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова;
Д.Ф. Хритинин — д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАМН, проф. кафедры психиатрии и наркологии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Р27 **Рациональная фармакотерапия в психиатрической практике** : руководство для практикующих врачей ; под общ. ред. Ю. А. Александровского, Н. Г. Незнанова. — М. : Литтерра, 2014. — 1080 с. (Серия «Рациональная фармакотерапия»).
ISBN 978-5-4235-0134-1

Руководство содержит современную и актуальную информацию о методах диагностики и лечения психически больных. Подробно рассмотрены классификация и клиническая фармакология лекарственных средств, применяемых при психических заболеваниях, особенности ведения разных групп пациентов, алгоритмы лечения отдельных нозологических форм.

В качестве авторов отдельных разделов настоящего издания привлечены известные специалисты, многие из которых входили в авторский коллектив Национального руководства по психиатрии, изданного в 2009 г. (краткий выпуск издан в 2012 г.). Это позволяет преемственно рассматривать вопросы терапевтической практики с клиническими и организационными проблемами психиатрической практики.

Материалы руководства могут быть использованы в практической деятельности врачами психиатрических и неврологических отделений, терапевтами, специалистами смежных специальностей.

УДК 616.89-085(035.3)
ББК 56.12я81

ISBN 978-5-4235-0134-1

Оглавление

Предисловие

Рациональная терапия больного в любой медицинской специальности основана на двух основных принципах — дифференциальной диагностике заболевания, подразумевающей понимание врачом сути болезненного процесса и его динамики, и знании механизмов действия лекарственных средств, позволяющем обосновывать выбор препаратов и тактику их применения. Этот общий подход к терапевтической практике служит основой современной психофармакотерапии. Однако его использование в ряде случаев невыполнимо в связи с неясностью и дискуссионной спорностью вопросов клинической оценки и прогноза развития состояния психически больных и отсутствием точных представлений о возможностях этиологически и патогенетически значимого действия многих психофармакологических препаратов. Исходя из этого, рациональная фармакотерапия в психиатрической практике относится к числу наиболее актуальных вопросов современной психиатрии, требующих системного анализа и соответствующего научного обоснования.

В качестве авторов отдельных разделов настоящего издания привлечены известные специалисты, многие из которых входили в авторский коллектив национального руководства по психиатрии, изданного в 2009 г. (краткий выпуск издан в 2012 г.). Это позволяет преемственно рассматривать вопросы терапевтической практики с клиническими и организационными проблемами психиатрической практики.

Кроме психофармакологических препаратов, в книге представлены данные о средствах цереброваскулярного действия, разных группах препаратов, применяемых в комплексной психофармакотерапии.

В предлагаемом издании предпринята попытка рассмотрения основных вопросов рациональной терапии психически больных с учетом анализа многих факторов, определяющих этиологию, патогенез, клинические особенности психических расстройств. Это определило то, что в ряде глав книги представлено множество (и по содержанию, и по объему) клинических (диагностических) пояснений, которые выходят за рамки терапевтического справочника и делают издание достаточно полным руководством для специалистов по диагностике и лечению психических заболеваний. При подготовке рукописи было принято решение лишь о незначительном сокращении клинической части, написанной ведущими отечественными психиатрами, имеющей большое значение для понимания вопросов целенаправленной психофармакотерапии. При изложении данных о действии препаратов и их применении в разных группах больных для облегчения использования рекомендаций в отдельных главах дублируются сведения об их названиях, основных показаниях к назначению и терапевтических дозах.

Главные редакторы —
член-корреспондент РАМН
Ю.А. Александровский,
президент Российского общества психиатров,
профессор Н.Г. Незнанов

Авторский коллектив

Главные редакторы

Александровский Юрий Анатольевич — д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАМН, руководитель отдела пограничной психиатрии ФГБУ «Государственный научный центр социальной и судебной психиатрии им. В.П. Сербского» Минздрава России.

Незнанов Николай Григорьевич — д-р мед. наук, проф., директор ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, зав. кафедрой психиатрии и наркологии с курсами общей и медицинской психологии и психосоматической медицины с основами психотерапии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, президент Российского общества психиатров.

Ответственный редактор

Мазо Галина Элевна — д-р мед. наук, руководитель группы эндокринологической психиатрии ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, проф. кафедры психиатрии и наркологии Санкт-Петербургского государственного университета.

Рецензенты

Софронов Александр Генрихович — д-р мед. наук, проф., главный специалист по психиатрии Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, заведующий кафедрой психиатрии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова.

Хритинин Дмитрий Фёдорович — д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАМН, проф. кафедры психиатрии и наркологии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России.

Авторы

Александровский Юрий Анатольевич — д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАМН, руководитель отдела пограничной психиатрии ФГБУ «Государственный научный центр социальной и судебной психиатрии им. В.П. Сербского» Минздрава России.

Ахапкин Роман Витальевич — канд. мед. наук, руководитель отделения новых средств и методов терапии ФГБУ «Государственный научный центр социальной и судебной психиатрии им. В.П. Сербского» Минздрава России.

Вандыш-Бубко Василий Васильевич — д-р мед. наук, проф., руководитель отделения экзогенных психических расстройств ФГБУ «Государственный научный центр социальной и судебной психиатрии им. В.П. Сербского» Минздрава России.

Васильева Анна Владимировна — канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения неврозов и психотерапии ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева» Минздрава России.

Введенский Георгий Евгеньевич — д-р мед. наук, проф., руководитель лаборатории судебной сексологии ФГБУ «Государственный научный центр социальной и судебной психиатрии им. В.П. Сербского» Минздрава России, проф. кафедры психиатрии и наркологии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России.

Винникова Мария Алексеевна — д-р мед. наук, проф., заместитель директора по научной работе ФГБУ «Национальный научный центр наркологии» Минздрава России, проф. кафедры психиатрии и наркологии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России.

Гаврилова Светлана Ивановна — д-р мед. наук, проф., заведующая отделом гериатрической психиатрии ФГБУ «Научный центр психического здоровья» РАМН.

Бочкаренко Андрей Юрьевич — канд. мед. наук, преподаватель кафедры психиатрии военно-медицинской академии им. С.М. Кирова.

Бурвиш Людмила Николаевна — д-р мед. наук, проф., заведующая отделом психиатрической эндокринологии ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт психиатрии» Минздрава России.

Гаврев Алексей Юрьевич — д-р мед. наук, проф., заведующий лабораторией нейрофизиологии и психофармакологии поведения ФГБУ «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова» РАН, проф. кафедры психиатрии и наркологии Санкт-Петербургского государственного университета, проф. кафедры психиатрии и наркологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова.

Дробинская Анна Олеговна — канд. псих. наук, старший научный сотрудник отдела психической патологии детского и подросткового возраста ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт психиатрии» Минздрава России.

Иванец Николай Николаевич — д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАМН, заведующий кафедрой психиатрии и медицинской психологии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России.

Иванов Михаил Владимирович — д-р мед. наук, проф., главный научный сотрудник отделения биологической терапии психически больных ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева» Минздрава России.

Иванов Станислав Викторович — д-р мед. наук, проф., заведующий отделением соматогенной психической патологии ФГБУ «Научный центр психического здоровья» РАМН, проф. кафедры психиатрии и психосоматики Института профессионального образования ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России.

Калуцкая Наталья Михайловна — канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения гериатрической психиатрии ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева» Минздрава России.

Кирилларский Борис Дмитриевич (1931—2013) — д-р мед. наук, проф., главный внешний независимый эксперт по психотерапии Росздравнадзора, руководитель Федерального научно-методического центра по психотерапии и медицинской психологии, руководитель отделения неврозов и психотерапии ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, заслуженный деятель науки РФ.

Кибрик Николай Давидович — д-р мед. наук, проф., руководитель отдела сексопатологии ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт психиатрии» Минздрава России.

Киссин Михаил Яковлевич — д-р мед. наук, проф. кафедры психиатрии и наркологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, руководитель Санкт-Петербургского городского эпилептологического центра.

Ковалевский Владимир Леонидович — д-р мед. наук, научный руководитель отделения клинико-фармакологических исследований новых психотропных средств ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева» Минздрава России.

Корень Евгений Владимирович — канд. мед. наук, руководитель отдела психической патологии детского и подросткового возраста ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт психиатрии» Минздрава России.

Костерин Дмитрий Николаевич — канд. мед. наук, научный сотрудник отделения биологической терапии психически больных ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева» Минздрава России.

Краснов Валерий Николаевич — д-р мед. наук, проф., директор ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт психиатрии» Минздрава России, заведующий кафедрой психиатрии ФУВ ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова [illegible] научный сотрудник

Кучрявцева Татьяна Анатольевна — [illegible] по руководителя отделения [illegible] исследовательский институт психиатрии» Минздрава России.

Лобачев Александр Васильевич — [illegible] атрии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова.

Мало Галина Олевна — д-р мед. наук, [illegible] психиатрии ФГБУ «Санкт-Петербургский [illegible] гический институт им. В.М. Бехтерева» Минздрава [illegible] и наркологии Санкт-Петербургского государственного университета.

Марченко Андрей Александрович — д-р мед. наук, [illegible] психиатрии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова.

Марченко Анна Михайловна — канд. мед. наук, старший научный сотрудник [illegible] психической патологии детского и подросткового возраста ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт психиатрии» Минздрава России.

Насырова Ревина Фаритовна — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения биологической терапии психически больных ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева» Минздрава России.

Незнанов Николай Григорьевич — д-р мед. наук, проф., директор ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, зав. кафедрой психиатрии и наркологии с курсами общей и медицинской психологии и психосоматической медицины с основами психотерапии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, президент Российского общества психиатров.

Симашкова Наталья Валентиновна — д-р мед. наук, заведующая отделом по изучению проблем детской психиатрии с группой исследования детского аутизма ФГБУ «Научный центр психического здоровья» РАМН.

Смулевич Анатолий Болеславович — д-р мед. наук, акад. РАМН, руководитель отдела по изучению пограничной психической патологии и психосоматических расстройств ФГБУ «Научный центр психического здоровья» РАМН, заведующий кафедрой психиатрии и психосоматики Института профессионального образования ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России.

Сухотина Нина Константиновна (1948-2013) — д-р мед. наук, научный руководитель отделения клинико-психологических исследований нарушений психического развития ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт психиатрии» Минздрава России.

Ткаченко Андрей Анатольевич — д-р мед. наук, проф., руководитель отдела судебно-психиатрической экспертизы в уголовном процессе ФГБУ «Государственный научный центр социальной и судебной психиатрии им. В.П. Сербского» Минздрава России, проф. кафедры социальной и судебной психиатрии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России.

Шамрей Владислав Казимирович — д-р мед. наук, проф., заведующий кафедрой психиатрии Российской военно-медицинской академии им. В.С. Кирова, главный психиатр Министерства обороны РФ.

Шипилин Михаил Юрьевич — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения биологической терапии психически больных ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева» Минздрава России.

Цыганков Борис Дмитриевич — д-р мед. наук, проф., заведующий кафедрой психиатрии, наркологии и психотерапии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», заведующий курсом психиатрии факультета фундаментальной медицины Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, главный психиатр департамента здравоохранения Правительства Москвы.

Ягубов Михаил Ибрагимович — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела сексопатологии ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт психиатрии» Минздрава России.

Как пользоваться руководством

Все тома серии «Рациональная фармакотерапия» построены по единой структуре, разработанной редакционным советом серии и издательством «Литтерра». Ниже дана характеристика основных разделов, справочно-информационного аппарата и отдельных элементов руководства, посвященного рациональной фармакотерапии заболеваний в психиатрии.

Основные разделы

Раздел. Клиническая фармакология

Классы ЛС описаны по единой структуре, включающей следующие элементы:

- механизм действия и фармакологические эффекты;
- фармакокинетика;
- место в терапии;
- побочные эффекты и предостережения;
- противопоказания.

Раздел. Клинические рекомендации

Заболевания описаны по единой структуре, включающей следующие элементы:

- эпидемиология;
- классификация;
- этиология и патогенез;
- клинические признаки и симптомы;
- диагноз и рекомендуемые клинические исследования;
- дифференциальный диагноз;
- клинические рекомендации;
- оценка эффективности лечения;
- осложнения и побочные эффекты лечения;
- ошибки и необоснованные назначения;
- прогноз.

Раздел. Описания лекарственных средств

Описания упомянутых в разделах ЛС расположены в алфавитном порядке и включают их полную клинико-фармакологическую характеристику.

Справочно-информационный аппарат

Схемы лечения

В схемы лечения (схемы фармакотерапии) включены следующие элементы: наименование ЛС, доза, кратность и продолжительность приема, путь введения.

Основные принципы построения схем лечения:

- каждая схема начинается с новой строки;
- в начале схемы указывается ЛС (используются только международные наименования ЛС или действующие вещества для комбинированных ЛС);
- знак «+» внутри схемы означает «**необходимое сочетание ЛС**»;
- знак «±» внутри схемы означает «**возможное сочетание ЛС**»;
- схемы располагаются в алфавитном порядке, а слово «или» в конце каждой схемы означает, что **схемы равнозначны** и нужно принимать одно из равнозначных ЛС;
- схемы сгруппированы по пути введения ЛС (схемы приема ЛС внутрь, схемы в/м или в/в введения и т. д.) и/или по продолжительности приема (схемы однократного приема ЛС, схемы для ЛС, принимаемых в течение 3 суток и т. д.).

Однокомпонентная схема лечения

Уровень доказательности

МНН указаны по алфавиту

Означает, что нужно принимать одно из равнозначных ЛС

A ***Местеролон*** *внутрь 25 мг 3 р/сут до стабильного улучшения, затем 25 мг 1 р/сут, 1—3 мес* или

A ***Тестостерон*** *в/м 1 мл каждые 4 нед, длительно* или

A ***Тестостерон*** *ундеканоат внутрь 80 мг 2 р/сут, до стабильного улучшения, затем поддерживающая доза 40 мг 2 р/сут, 2—3 нед.*

Двухкомпонентная схема лечения

Пефлоксацин *в/в 400 мг 2 р/сут, 10—14 сут* или

Цефепим *в/в 1—2 г 2 р/сут, 10—14 сут* или

Цефоперазон *в/в 2—3 г 2 р/сут, 10—14 сут* или

Означает, что нужно принимать одно из равнозначных ЛС

Необходимое сочетание ЛС

+

Амикацин *в/в капельно 1 г 1 р/сут, 10—14 сут* или

Нетилмицин *в/в капельно 3 мг/кг 1 р/сут, 10—14 сут.*

Многокомпонентная схема лечения

А | ***Амитриптилин*** *внутрь 10—20 мг/сут (у детей 6—10 лет) или 25—50 мг/сут (у больных старше 10 лет), не разжевывая, после еды, длительность лечения определяют индивидуально* (или)

А | ***Имипрамин*** *внутрь 10—20 мг/сут (у детей 5—8 лет), или 25—50 мг/сут (у детей 9—12 лет), или 25—75 мг/сут (у больных старше 12 лет), длительность лечения определяют индивидуально*

Означает, что нужно принимать одно из равнозначных ЛС

Возможное сочетание ЛС → (±)

А | ***Нифедипин*** *внутрь 10 мг 2—4 р/сут, во время или после приема пищи, запивая небольшим количеством воды, длительность лечения определяют индивидуально (при недостаточной выраженности эффекта возможно увеличение дозы ЛС, при переходе на пролонгированные формы до 20—40 мг 2 р/сут).*

Уровни доказательности рекомендаций

Особое внимание уделяется использованию в серии данных систематических обзоров и других инструментов медицины, основанной на доказательствах; последняя подразумевает применение современных статистически достоверных научных сведений для ведения конкретных пациентов.

На основе такого рода сведений разработаны рекомендации, которые обозначаются в Руководстве соответствующими латинскими буквами (A, B, C, D).

A Рекомендации подготовлены на основе метаанализа рандомизированных контролируемых испытаний (randomised controlled trials) или на основе данных одного рандомизированного контролируемого клинического испытания.

B Рекомендации подготовлены на основе данных контролируемого нерандомизированного испытания или на основе данных испытания с высоким уровнем дизайна (well-designed quasi-experimental study), например, когортные исследования (cohort studies).

C Рекомендации подготовлены на основе данных описательных исследований (non-experimental descriptive studies): исследования «случай-контроль» (case-control studies), сравнительные исследования (comparative studies), корреляционные исследования (correlation studies), одномоментные исследования (cross-sectional studies).

D Рекомендации подготовлены на основе исследований отдельных случаев (case series, case report, clinical examples), консенсусов специалистов (consensus opinion of authorities) и заключений экспертных комитетов (expert committee reports).

Список условных обозначений

* — лекарственные средства, не зарегистрированные в РФ
** — лекарственные средства, регистрация которых в РФ аннулирована
*** — лекарственные средства, находящиеся в процессе регистрации в РФ

Обозначение материалов, предоставленных производителями ЛС и согласованных с редакторами руководства

Обозначение оригинальных материалов производителей ЛС

Список сокращений

ABA (от англ. Applied Behavior Analysis) — программа поведенческой терапии
ACP (от англ. American College of Physicians) — Американский колледж врачей
ACPD-рецептор — глутаматный рецептор 1-аминоциклопентан-1,3-дикарбоксилата
ADAS (от англ. Alzheimer Diseases Assessment) — шкала оценки болезни Альцгеймера
ADI-R (от англ. Autism Diagnostic Interview) — опросник для диагностики аутизма, адаптированный вариант
ADOS (от англ. Autism Diagnostic Observation Schedule) — шкала наблюдения для диагностики аутизма
ADRDA (от англ. Alzheimer's Disease and Related Disorders Association) — Ассоциация болезни Альцгеймера и ассоциированных с ней расстройств
AHIP (от англ. America's Health Insurance Plans) — ассоциация «Планы медицинского страхования Америки»
AHRQ (от англ. Agency for Healthcare Researchand Quality) — Агентство по исследованиям и качеству здравоохранения
AMA (от англ. American Medical Association) — Американская медицинская ассоциация
AMAS — агонист мелатонина, антагонист 5HT2C-рецепторов серотонина
AMPA — α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол пропионовая кислота
APA (от англ. American Psychiatric Association) — Американская психиатрическая ассоциация
ARR (от англ. Absolute risk reductio) — снижение абсолютного риска
AUC (от англ. Area Under the Curve) — площадь под кривой «концентрация лекарственного средства – время»
AUDIT (от англ. Alcohol Use Disorders Identification Test) — идентификационный тест расстройств, связанных с употреблением алкоголя
BPRS (от англ. Brief Psychiatric Rating Scale) — краткая психиатрическая оценочная шкала
CAGE (от англ. Cut, Annoyed, Guilty, Eye-opener) — опросник, тест на диагностику алкогольной и/или наркотической зависимости
CAPS (от англ. Clinical-administered PTSD Scale) — шкала клинической диагностики посттравматического стресса
CARS (от англ. Childhood Autism Rating Scale) — шкала оценки выраженности детского аутизма
CERAD-BRSD (от англ. Behavior Rating Scale for Dementia of the Consortium to Establish a Registry for AD) — шкала оценки поведения больных с деменцией
CI (от англ. Confidence Interval) —доверительный интервал
CGIC либо (CGIS) plus (от англ. Clinician's Interview-Based Impression of Change Plus Caregiver Input Scale) — шкала оценки состояния пациента
CIDI (от англ. Composit International Diagnostic Interview) — комбинированное международное диагностическое интервью
CIWA (от англ. Clinical Institute Withdrawal Assessment) — шкала «Клинический опросник для оценки синдрома отмены»
C_{max} — максимальная концентрация
DARE (от англ. Database of Abstractsof Reviewsof Effectiveness) — база данных тезисов обзоров по эффективности
DBI (от англ. Diazepam Binding Inhibitor) — ингибитор связывания диазепама
DSM (от англ. Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders) — руководство по диагностике и статистике психических расстройств
ED — среднеэффективная доза

FDA — (от англ. Food and Drug Administration) — Федеральная служба США, контролирующая производство, хранение и реализацию пищевых продуктов, лекарственных препаратов и косметических средств

GCP (от англ. Good Clinical Practice) — надлежащая клиническая практика

HAMA (от англ. HAMilton Anxiety scale) — шкала тревоги Гамильтона

HAM-D (от англ. Hamilton Depression Ration Scale) — шкала депрессии Гамильтона

HLA (от англ. Human Leukocyte Antigens) — человеческие лейкоцитарный антигены

IADL (от англ. Instrumental Activities of Daily Living) — шкала инструментальной активности в повседневной жизни

LART (от англ. Left Anterior Right Temporal) — левая передняя правая височная позиция электродов

LD_{50} — доза, вызывающая гибель половины животных (полулетальная доза)

MADRS (от англ. Montgomery-Asberg Depresion Rating Scale) — шкала оценки депрессии Монтгомери-Асберга

MINI (от англ. Mini International Neuropsychiatric Interview) — краткое международное нейропсихиатрическое интервью

MMPI (от англ. Minnesota Multiphasic Personality Inventory) — Миннесотский многоаспектный личностный опросник

MMSE (от англ. Mini-mental scale examination) — мини-тест оценки психического состояния

MMSE (от англ. Mini-Mental State Examination) — краткая шкала оценки психического статуса

NeLMH (от англ. National electronic Library for Mental Health) — Национальная электронная библиотека психического здоровья

NGF (от англ. Nerve Growth Factor) — фактор роста нервной ткани

NGH (от англ. National Guideline Clearinghouse) — Национальный информационный центр руководств

NHS (от англ. National Health Service) — Национальная служба здравоохранения

NHSLS (от англ. National Health and Social Life Survey) — Исследование национального здоровья и общественной жизни, проведенное в 1994 г.

NICE (от англ. National Institutefor Healthand Clinical Excellence) — Национальный институт здоровья и клинического совершенствования

NINCDS (от англ. National Institute for Neurological and Communicative Disorders and Stroke) — Национальный институт неврологических, инфекционных болезней и инсульта

NLM (от англ. U.S. National Library of Medicine) — Национальная медицинская библиотека США

NMDA (от англ. glutamate/N-Methyl-D-aspartic Acid) — глутамат-N-метил-D-аспартат

NMDA-рецептор — ионотропный рецептор глутамата, избирательно связывающий N-метил-D-аспартат

NNT (от англ. Number needed to treat) — число больных, необходимое для лечения

NPI (от англ. Neuropsychiatric Inventory) — психоневрологическое состояние пациента

NSA (от англ. Negative Symptom Assessment) — шкала оценки негативных симптомов

OR (от англ. Odds Ratio) — отношение шансов

PAAS (от англ. Sheehan Panic and Anticipatory Anxiety Scale) — шкала оценки панических атак и приступов тревоги Шихана

PANSS (от англ. Positive and Negative Syndrome Scale) — шкала позитивных и негативных синдромов

PDSQ (от англ. Psychiatric Diagnostic Screening Questionnaire) — психиатрический диагностический скрининговый опросник

PEP (от англ. (PsychoEducation Profile)) — психолого-образовательный тест

pH — водородный показатель
PSE (от англ. Present state examination) — первое стандартизированное интервью
PSMS (от англ. Physical Self-Maintenance Scale) — шкала физического самообслуживания
PTSD (от англ. Posttraumatic Stress Disorder) — посттравматическое стрессовое расстройство
RR (от англ. Relative Risk, или Risk Ratio) — относительный риск
SCAN (от англ. Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry) — шкала клинической оценки в нейропсихиатрии
SEX (от англ. Arizona Sexual Experience Scale) — Аризонская шкала сексуальной функции
SPRAS (от англ. Sheehan Patient Rated Anxiety Scale) — шкала самооценки тревоги Шихана
$T_{1/2}$ —период полувыведения лекарственного средства
TEACCH (от англ. Treatment and Education of Autistic and related Communication Children Handicapped) — Терапия и обучение аутичных и имеющих схожие коммуникативные нарушения детей
UNODC (от англ. United Nations Office on Drugs and Crime) — Управление Организации Объединенных Наций по наркотиками и преступности
USPSTF (от англ. US Preventive Services Task Force) — Оперативная группа профилактических мероприятий США
Y-BOCS (от. англ.Yale-Brown Obsessive-compulsive Scale) — шкала обсессий и компульсий Йель-Брауна
АД — артериальное давление
АДФ — аденозиндифосфат
АКТГ — адренокортикотропный гормон
АП — алкогольный психоз
АР — аффективное расстройство
АтрЕ — антитрипсиновые единицы
АТФ — аденозинтрифосфат
АТЦА — атипичные трициклические антидепрессанты
АХЭ — ацетилхолинэстераза
АЭП — антиэпилептические препараты
БА — болезнь Альцгеймера
БАР — биполярное аффективное расстройство
БД — бензодиазепин
БД-РК — комплекс бензодиазепина с его рецептором
БДУ — без дополнительных указаний
БКК — блокаторы кальциевых каналов
БТ — бензодиазепиновые транквилизаторы
БЭСТ — билатеральная электросудорожная терапия
ВАК — возбуждающие аминокислоты
ВИЧ — вирус иммунодефицита человека
ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
ВП — вредные последствия
ВПСП — возбуждающий постсинаптический потенциал
ГАМК — γ-аминомасляная кислота
ГАМК-РК — комплекс γ-аминомасляной кислоты и ее рецептора
ГГГ — гипоталамо-гипофизарно-гонадная
ГКС — глюкокортикостероиды
ГП — гиперпролактинемия
ГТР — генерализованное тревожное расстройство
ГЭБ — гематоэнцефалический барьер

ДИ — доверительный интервал
ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
ДЭП — дисциркуляторная энцефалопатия
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
ЗД — здравоохранение
ЗНС — злокачественный нейролептический синдром
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИМАО — ингибиторы моноаминокидазы
ИМТ — индекс массы тела
ИОЗН — ингибиторы обратного захвата норадреналина
ИОЗСАС — ингибиторы обратного захвата серотонина/антагонисты серотонина
ИХЭ — ингибиторы ацетилхолинэстеразы
КБТ — когнитивно-бихевиоральная терапия
КЖ — качество жизни
КОК — комбинированные оральные контрацептивы
КТ — компьютерная томография
ЛГ — лютеинизирующий гормон
ЛПУ — лечебно-профилактическое учреждение
ЛС — лекарственное средство
ЛСД — (от нем. Lysergsäurediethylamid) — диэтиламид d-лизергиновая кислота
ЛФК — лечебная физическая культура
МАО — моноаминоксидаза
МДА — 3,4-метилендиоксиамфетамин
МДМА — 3,4-метилендиокси-N-метамфетамин
МКБ — Международная классификация болезней
МКБ-10 — Международная классификация болезней 10-го пересмотра
МНО — международное нормализованное отношение
мРНК — матричная рибонуклеиновая кислота
МРТ — магнитно-резонансная томография
МС — метаболический синдром
НаССА — норадренергические и специфические серотонинергические антидепрессанты
НМЦ — нарушения менструального цикла
НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты
НЭД — нейроэндокринные дисфункции
ОИМАО — обратимые ингибиторы моноаминоксидазы
ОИМАО-А — ингибиторы моноаминоксидазы типа А
ОКР — обсессивно-компульсивное расстройство
ОМС — обязательное медицинское страхование
ОНР — общее недоразвитие речи
ОСДМ — Общество специалистов доказательной медицины
ОЦК — объем циркулирующей крови
ПА — паническая атака
ПАВ — психоактивные вещества
ПД — потенциал действия
ПККН — Постоянный комитет по контролю наркотиков
ПОЛ — перекисное окисление липидов
ППС — позитивная прогностическая сила
ПР — паническое расстройство
ПС — психотропное средство
ПТСР — посттравматическое стрессовое расстройство
ПФТ — психофармакотерапия

ПЭ — побочный эффект
ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография
РКИ — рандомизированное контролируемое исследование
РЛ — расстройства личности
РНК — рибонуклеиновая кислота
РЭГ — реоэнцефалография
СВП — система вторичных внутриклеточных посредников
СДВГ — синдром дефицита внимания и гиперактивности
СИОЗС — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
СИОЗСН — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина
СМИЛ — стандартный многопрофильный метод исследования личности
СНГ — Содружество Независимых Государств
СОЭ — скорость оседания эритроцитов
ССОЗС — селективные стимуляторы обратного захвата серотонина
СТБ — соотношение обхвата талии и бедер
СФ — социальное функционирование
СФЖ — сексуальная формула женская
СФМ — сексуальная формула мужская
$T_{4св}$ — свободный тироксин
ТА — трициклические антидепрессанты
ТТГ — тиреотропный гормон
ТТС — трансдермальная терапевтическая система
ТЦА — трициклические антидепрессанты
УДФ — уридиндифосфат
УЗИ — ультразвуковое исследование
УЭСТ — унилатеральная электросудорожная терапия
ФСГ — фолликулостимулирующий гормон
ФЭкИ — фармакоэкономическое исследование
ФЭпИ — фармакоэпидемиологическое исследование
ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких
цАМФ — циклический аденозинмонофосфат
цГМФ — циклический гуанозинмонофосфат
ЦНС — центральная нервная система
ЧСС — частота сердечных сокращений
ЧЦА — четырехциклические антидепрессанты
ЩФ — щелочная фосфатаза
ЭКГ — электрокардиография
ЭПР — экстрапирамидное расстройство
ЭПС — экстрапирамидные симптомы
ЭСТ — электросудорожная терапия
ЭЭГ — электроэнцефалография

РАЗДЕЛ I

ОСНОВНЫЕ ПРОБЛЕМЫ РАЗВИТИЯ СОВРЕМЕННОЙ ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИИ

Общие вопросы лечения больных с психическими расстройствами

Основы клинической психофармакологии: исторические аспекты и перспективы развития

Принципы доказательной медицины в психиатрии

Рациональная психофармакотерапия

Стандартизированные методы диагностики психических расстройств

Глава 1. Общие вопросы лечения больных с психическими расстройствами

В терапии психических заболеваний важны все стороны организации психиатрической помощи: лекарственное и материальное обеспечение лечебных учреждений, квалификация и подготовка врачей и медицинского персонала. Клинико-организационные, диагностические, терапевтические и реабилитационные аспекты при оказании помощи больным с психическими заболеваниями на современном этапе развития специализированной психиатрической службы успешно дополняют друг друга. Отсутствие любого из этих звеньев или неэффективность одного из них отражается на всей системе оказания помощи больным, а в ряде случаев может сделать ее полностью непригодной.

Терапия больного включает следующие мероприятия:

- комплекс диагностических и организационных мероприятий (клинические и лабораторные исследования, установление диагноза, плановая госпитализация или экстренная помощь) и обоснованное использование лекарственных препаратов, психотерапии, других лечебных средств;
- медико-психологическую помощь;
- социальную реабилитацию.

Любые лечебные и реабилитационные мероприятия необходимо проводить с учетом общепринятых этических норм. Всемирная ассоциация психиатров на съезде, состоявшемся в августе 1996 г. в Мадриде, приняла специальную декларацию, в которой подчеркнуто большое значение уважительного отношения к пациенту, ответственности и заботы медицинского персонала на всех этапах оказания психиатрической помощи. Для этого в мадридской декларации утверждены поддерживаемые во всех странах следующие принципы взаимоотношений между психиатром и больным.

- Психиатрия — область медицины, специализирующаяся на оказании помощи больным с психическими расстройствами.
- Врачи-психиатры должны использовать методы, в наименьшей степени ограничивающие свободу больного.
- Врачи-психиатры обязаны идти в ногу с научными достижениями, расширяя свои знания и передавая их другим специалистам.
- Пациент — участник терапевтического процесса.
- Взаимоотношения между врачом и пациентом должны быть основаны на взаимном доверии и уважении.

- Полученная от пациента информация должна оставаться конфиденциальной.

План лечения, определяемый врачом для каждого больного, должен учитывать клинико-психопатологическую оценку состояния и потенциальные возможности лечебных методов и средств. Учет этих данных обязателен при назначении психофармакологических (психотропных) препаратов и других средств и методов терапии. При планировании индивидуального лечения необходимо формулировать цели всего лечебного процесса и его отдельных последовательных этапов. Несмотря на видимую очевидность сказанного, в широкой лечебной практике выбор того или иного терапевтического средства, его доз и способов введения нередко происходит без четкой системы научного обоснования, с известной долей эмпирики и собственного опыта врача.

Лечение больного может быть направлено на следующие звенья:

- причины, вызвавшие заболевание (этиотропная терапия);
- патогенетические механизмы, обусловливающие возникновение и течение заболевания (патогенетическая терапия);
- компенсаторные механизмы, способствующие приспособлению к продолжающейся болезни (компенсаторная терапия).

Собственно **этиотропную терапию** используют в психиатрии редко, главным образом из-за неизученности факторов, ведущих к возникновению психических заболеваний. Наиболее часто применяют патогенетическую терапию, направленную на известные или гипотетические механизмы заболевания. Часто патогенетическая терапия тесно взаимосвязана с компенсаторными лечебными мероприятиями.

К этиотропной терапии, способствующей устранению причины заболевания и используемой при лечении психических расстройств, относятся мероприятия, проводимые для устранения различных инфекционных, соматических, неврологических заболеваний, последствий травм головного мозга, которые могут сопровождаться психопатологическими проявлениями как психотического, так и непсихотического уровня. Устраняя причину и последствия основного заболевания с помощью всего арсенала современных лечебных методов и средств (таких, как антибактериальные, противопаразитарные, противовирусные, сердечно-сосудистые препараты, гормонотерапия, нейрохирургические методы), можно добиться и редукции сопутствующих психических расстройств. В истории психиатрии наиболее явно это наблюдали при лечении прогрессивного паралича. Основополагающим в этом случае стало выявление связи перенесенного сифилиса и прогрессивного паралича, протекающего со специфической картиной нервных и психических расстройств. Малярийная терапия прогрессивного паралича, новые методы профилактики сифилиса, его раннее и эффективное лечение современными средствами привели к тому, что больные с такими частыми и неблагоприятными в недавнем прошлом диагнозами, как сифилитическая неврастения, сифилитический менингит, галлюцинаторная и параноидная формы сифилиса, перестали встречаться в практике врача-психиатра.

К этиотропной терапии могут быть отнесены и некоторые методы психотерапии и социально-психологической коррекции состояния больных с психогенными расстройствами. Устранение ситуации, вызвавшей развитие невротической реакции, или изменение отношения к ней обычно способствует обратному развитию психопатологических проявлений. Назначение лекарственных средств в этих случаях может быть отнесено к вспомогательным лечебным мероприятиям.

Патогенетическая терапия при психических заболеваниях носит, как правило, неспецифический характер: эффективные лекарственные средства и терапевтические мероприятия используют при различных заболеваниях и психопатологических состояниях. Действие психофармакологических препаратов направлено на устранение определенных синдромов и симптомов, в результате чего нормализуется клиническая картина с обратным развитием остальной

симптоматики. На первый взгляд, это согласуется с известным положением о симптомах-мишенях применительно к действию психотропных препаратов, согласно которому наиболее адекватная оценка эффективности лекарственных средств в психиатрии связана с намечением определенной симптоматики. Однако симптомы-мишени — лишь первый ориентир для подбора, по образному выражению G.E. Kuhne и H. Reinert, «ключа» (необходимого лекарства) к «замку» (психическому расстройству). Выраженность эффекта всякий раз зависит от особенностей симптома и его значимости в динамике клинической картины. Такое понимание характера терапевтических симптомов-мишеней наиболее правильно для определения сути симптомотропного и нозотропного действия всех лечебных средств и методов, применяемых в психиатрии. Действие психотропных препаратов вряд ли следует пытаться уложить в рамки «симптоматического» или «синдромологического», наиболее точно оно оценивается как избирательно-патогенетическое. При этом важно, что симптоматическое действие препарата может сочетаться с влиянием на звенья патогенеза патологического процесса.

Лекарственные средства, используемые в психиатрии, не являются нозотропными. Однако максимального терапевтического эффекта при их назначении достигают в том случае, когда направленность действия препарата наиболее соответствует психопатологической структуре заболевания.

Наиболее рациональный план лечения больного может быть сформирован при соблюдении минимум двух условий: дифференцированной клинико-психопатологической оценки состояния больного и учета потенциальных возможностей существующих терапевтических средств и методов. Соблюдение этих условий позволяет избежать проб и ошибок при выборе препаратов и других лечебных воздействий. Разработка индивидуального плана лечения предусматривает также определение цели всего терапевтического процесса и его отдельных этапов: превентивного, купирования актуальных психопатологических расстройств, стабилизирующего и противорецидивного. Каждый из этих этапов требует дифференцированного назначения лекарственных препаратов, отвечающих динамике проявлений заболевания.

В ряду клинико-фармакологических характеристик этих препаратов принято выделять следующие.

- Собственно психотропный эффект, который заключается в особом для каждого лекарства (группы лекарств) влиянии на аффективное состояние человека. Собственно психотропное действие проявляется затормаживающим (психолептическим) или активирующим (психоаналептическим) влиянием на психическую деятельность.
- Спектр психотропной активности, который относительно индивидуален для каждого лекарства (группы лекарств) и характеризует тропность его действия применительно к тем или иным психическим нарушениям.
- Избирательную психотропную активность, характеризующуюся не столько общим влиянием лекарства на различные проявления заболевания, сколько его избирательным (элективным) воздействием на психопатологические симптомы.

О механизмах терапевтического эффекта психотропных препаратов в психиатрической практике можно судить лишь косвенно, поскольку они не влияют непосредственно на психологические и психопатологические феномены. Их клиническое действие обусловлено первичными свойствами индивида как организма, которые реализуют потенциальные возможности воздействия биологических веществ на патогенетические звенья болезненных состояний.

Компенсаторная терапия включает различные биологические и социотерапевтические воздействия, которые приводят к стимуляции приспособительных реакций, благодаря чему ослабляются и нивелируются многие болезненные проявления. Компенсаторное влияние при психических заболеваниях

оказывают многие лекарственные средства и терапевтические методы — сердечно-сосудистые, снотворные, препараты с неспецифическим стимулирующим или седативным эффектом, а также социальная реабилитация, рациональная психотерапия и другие средства и методы.

Выбор терапевтических средств для каждого направления терапии (этиологического, патогенетического или компенсаторного) ведет к необходимости разработки индивидуальной схемы лечения каждого больного.

К числу методов и средств, используемых в психиатрической практике, относят терапию психотропными средствами [антипсихотиками (нейролептиками), анксиолитиками (транквилизаторами), антидепрессантами, психостимуляторами, ноотропными препаратами и некоторыми другими], которая занимает ведущее место в современном лечении психических заболеваний, а также психотерапию, рефлексотерапию и др. Наряду с этим для лечения как психосоматических расстройств, так и основных психических заболеваний широко используют весь арсенал медикаментозных средств, физиотерапии, курортного лечения и др. Особое место в психиатрической практике принадлежит системе реабилитации больных и инвалидов.

Каждый из указанных методов и средств имеет свои показания и противопоказания к назначению, в основе которых лежат опыт клинической психиатрии и научно обоснованные доказательства их влияния на патогенетические механизмы, определяющие течение патологического процесса.

Различные варианты терапии создают широкие возможности разработки индивидуального терапевтического плана. При этом следует учитывать динамику заболевания в целом и развитие ведущего психопатологического симптомокомплекса, характерное состояние пациента, эффективность предшествовавшей терапии, побочные явления и осложнения, сопутствующие заболевания и т. д.

Не существует шаблонных методов лечения больного с тем или иным психическим заболеванием, что объясняет необходимость дифференцированного назначения лечебных препаратов и проведения соответствующих мероприятий с обязательным учетом динамики клинических проявлений заболевания. Принцип индивидуально подобранной терапии больных в известной мере противоречит распространенным в некоторых странах и частично внедряемым в последнее время в России унифицированным и в ряде случаев доведенным до абсурда «терапевтическим стандартам». Они основаны главным образом на оценке текущего состояния больного с помощью структурированных опросников и данных о непосредственном действии препаратов.

Стандартный набор симптомов влечет за собой стандартный подбор средств и методов терапии. Такой упрощенный подход лишает врача не только обоснованной творческой инициативы, но и ответственности за проводимые лечебные мероприятия. Эта ответственность перекладывается на страховые компании и органы здравоохранения, утвердившие стандарты лечения. Можно согласиться, что в ряде областей медицины стандарты терапии необходимы, особенно при их использовании недостаточно квалифицированными специалистами, которым трудно определить наиболее рациональное терапевтическое решение. Однако, как свидетельствует лечебная практика, всегда необходимы обоснование и проведение индивидуального для каждого больного терапевтического подхода. Он может использовать стандартные приемы (строго регламентированные дозы препаратов и методы терапии), но всегда должен оставаться адаптированным к конкретному пациенту.

Чрезвычайно важны при лечении психически больных создание и постоянное соблюдение необходимой психотерапевтической обстановки и социальной поддержки больного. По образному выражению одного из психиатров: «как хирургу невозможно оперировать без стерильного материала, так и психиатру невозможно лечить больных с психическими расстройствами в неблагоустроенной клинике». Любые средства и методы,

назначаемые больному, будут эффективнее действовать в условиях доброжелательного психотерапевтического отношения к больному.

С учетом приведенных подходов связаны требования к организации ухода, а при необходимости — и надзора за больными в условиях психиатрической больницы и в различных подразделениях амбулаторно-поликлинической службы, осуществляющих психиатрическую, психотерапевтическую и психокоррекционную работу.

Рассматривая принципиальные вопросы терапии больных с психическими расстройствами, следует учитывать, что болезнь в известной мере — противостояние факторов, ведущих к ее возникновению, и организма человека, стремящегося сохранить свою органную и функциональную структуру. Таким образом, планируя активное терапевтическое вмешательство, нельзя пренебрегать возможностью саногенеза и психогенеза с использованием собственных терапевтических возможностей, существующих у каждого человека. В первую очередь это относится к начальным, неструктурированным проявлениям невротических (неврозоподобных) расстройств. В связи с этим актуально высказывание Гиппократа, что природа, «никем не наученная, делает то, что нужно». Иначе говоря, заболевший человек и его организм активно противостоят до определенного предела факторам, вызывающим те или иные психические расстройства. В этих случаях задача лечения состоит в создании благоприятных условий для этой борьбы. Учитывая сказанное, нужна определенная осторожность в присвоении абсолютного и исключительного значения тому или иному назначаемому терапевтическому средству.

В лечебной практике современной психиатрии достаточно часто возникают пока еще трудноразрешимые вопросы индивидуальной чувствительности к терапевтическим воздействиям. Для того чтобы определить эффективность препарата у больных с аналогичными расстройствами, необходимо изучение патогенеза психических заболеваний, а также фармакодинамики и фармакокинетики лекарственных средств **(рис. 1.1)**.

Можно выделить следующие группы факторов, влияющих на индивидуальную эффективность терапии при психических заболеваниях:

- особенности психопатологии и течения психического заболевания (этиологические, клинико-психопатологические, патогенетические);
- конституционально-личностная типология больного;
- физиологические особенности организма и функционального состояния;

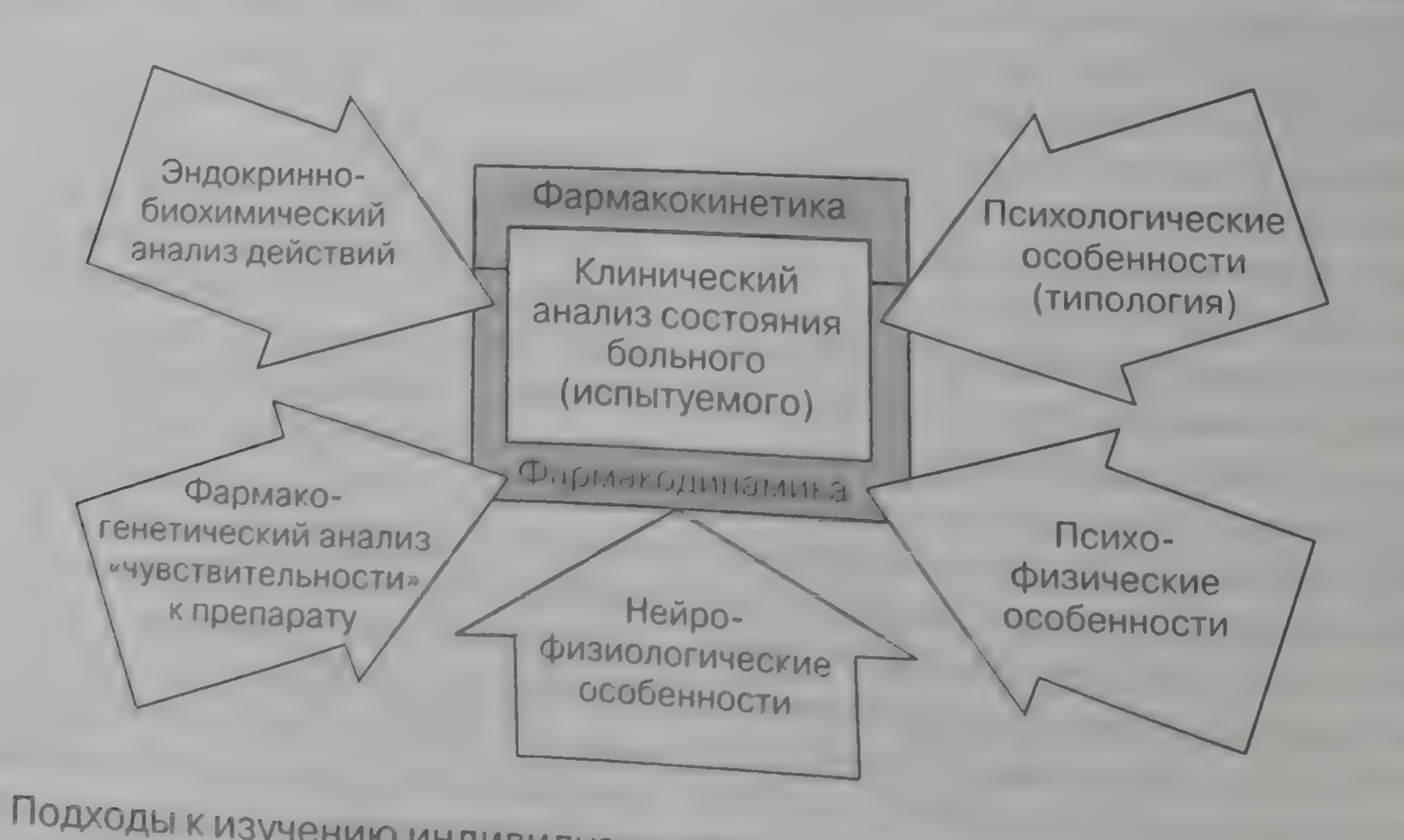


Рис. 1.1. Подходы к изучению индивидуальной чувствительности к действию психотропных препаратов

- фармакокинетические факторы (абсорбция, распределение лекарственного препарата в организме, связывание с белковыми фракциями биологических жидкостей, биотрансформация, выделение);
- фармакодинамические факторы, в том числе основные механизмы действия лекарственного средства (влияние на рецепторы, медиаторы, взаимодействие с другими лекарствами, последействие).

Столь большой круг влияющих на наступление терапевтического эффекта факторов позволяет считать, что индивидуальная чувствительность к различным средствам и методам лечения психических заболеваний — многоуровневое и многозвеньевое понятие. Характер и уровень выраженности психопатологических проявлений и общесоматических симптомов — наиболее общие терапевтические индикаторы.

Разнообразие причин, определяющих возникновение и течение психических заболеваний, индивидуальную чувствительность к действию лечебных факторов объясняет эффективность комбинированного лечения лекарственными препаратами и другими терапевтическими средствами. С этим можно связать и факт единовременного назначения двух и более психофармакологических препаратов и других лечебных средств. По данным специальных исследований, в стационарах для лечения большинства больных применяют сочетания двух-четырех (и более) психофармакологических препаратов. Все шире используют комбинации психотропных средств, включающие различные транквилизаторы, антидепрессанты и нейролептики. При этом их назначают одновременно с другими непсихотропными средствами, психотерапией, физическими методами лечения и т. д.

Небезынтересно представить результаты специально проведенного исследования, задачей которого было выявление наиболее часто применяемых в клинической практике комбинаций психотропных средств. Были подвергнуты анализу данные о лекарственной терапии в одной из московских психиатрических больниц. Оказалось, что из 2093 больных, поступивших в больницу в течение 2 лет, 2020 человек (87,8%) получали комбинированную психофармакотерапию. При изучении комбинаций психотропных препаратов, назначаемых в амбулаторных условиях, было также установлено, что более 80% больных получали более двух препаратов. В настоящее время в лечебной практике преобладает политерапия (полифармакотерапия), а не монотерапия лечебным средством или методом.

Как известно, эффект медикаментозных средств, в том числе и психотропных препаратов, изменяется при совместном применении двух или более препаратов. Как показывает опыт, это не всегда учитывают врачи-психиатры в их практической деятельности, а также многие исследователи в области клинической психофармакологии. В случае комбинации двух препаратов функциональные отношения между ними многоплановы, а результат совместного применения проявляется в форме синергизма, антагонизма или отсутствия взаимного влияния по разным видам фармакологического действия и общей терапевтической эффективности. Между психотропными и другими препаратами всегда существуют какие-либо взаимовлияющие воздействия синергического или антагонистического характера.

Изучение литературы далеко не всегда позволяет найти научные обоснования для составления комбинаций и использования отдельных доз препаратов. Как правило, оценка индивидуальной динамики психических расстройств лежит в основе назначения сложной комбинированной терапии. К сожалению, данные об эффективности комбинированной терапии, отражающие клиническую ситуацию и результаты экспериментальных данных, полученных у животных, часто противоречивы.

В клинической фармакологии различают взаимодополняющие пути взаимодействия лекарств — фармакокинетический и фармакодинамический. Первый путь приводит к изменению всасывания, распределения, связывания с белком, транспортировки к органам и тканям,

биотрансформации и экскреции. Благодаря фармакокинетическому механизму изменяются активность и метаболизм лекарственных средств. В основе фармакодинамического взаимодействия лежит влияние на медиаторные системы, в результате чего реализуется антагонистический или синергический эффект препаратов.

Без знания фармакокинетики и фармакодинамики сочетанных назначений невозможно научно обосновать их наиболее рациональное применение. В результате взаимодействий разных препаратов возникает специфический терапевтический эффект, видоизменяющий болезненное состояние. Если касаться психических заболеваний, то этот эффект носит патогенетический характер. При этом действие двух или нескольких психотропных препаратов, направленное на разные звенья сложных функционально-органических нарушений при психозах, ведет к реализации более широкого спектра выявляемой психотропной активности (**рис. 1.2**).

Особенно важно при планировании и проведении лечебных мероприятий учитывать взаимодействие психотропных средств и психотерапии. Если рациональная психотерапия и создание психотерапевтического режима в условиях стационара или поликлиники (диспансера) необходимы для всех больных психическими заболеваниями, получающих фармакотерапию, то использование специальных методов психотерапии в этих случаях требует тщательного анализа. При этом, так же как при комбинации медикаментов, нужно учитывать возможные варианты взаимодействия лекарственных препаратов и методов психотерапии.

Анксиолитическое и гипнотическое действие нейролептиков и транквилизаторов способствует повышению чувствительности к психотерапевтическому воздействию, в частности к внушению. Напротив, назначение психостимуляторов может препятствовать достижению глубоких стадий гипноза. Использование специальных методов психотерапии у больных с психомоторным возбуждением или заторможенностью не только неэффективно, но порой технически неосуществимо. Быстрое купирование острого состояния психотропными препаратами приводит к улучшению восприятия больным психотерапии и позволяет в полной мере использовать все возможности лечебного комплекса. При выборе средств и методов биологической терапии и психотерапии необходим индивидуальный анализ их взаимовлияния. Таким образом, психотерапия, действующая через систему социально-психологических связей пациента, и фармакотерапия, которая способствует нормализации патологической активности центральной нервной системы, реализуют свой конечный эффект на уровне единой и неделимой функционально-динамической базы, определяющей возможности коррекции патологических нарушений и восстановления психической адаптации.

Особое место в оказании помощи при психических расстройствах занимает скорая психиатрическая помощь. Ее деятельность регламентирована статьями

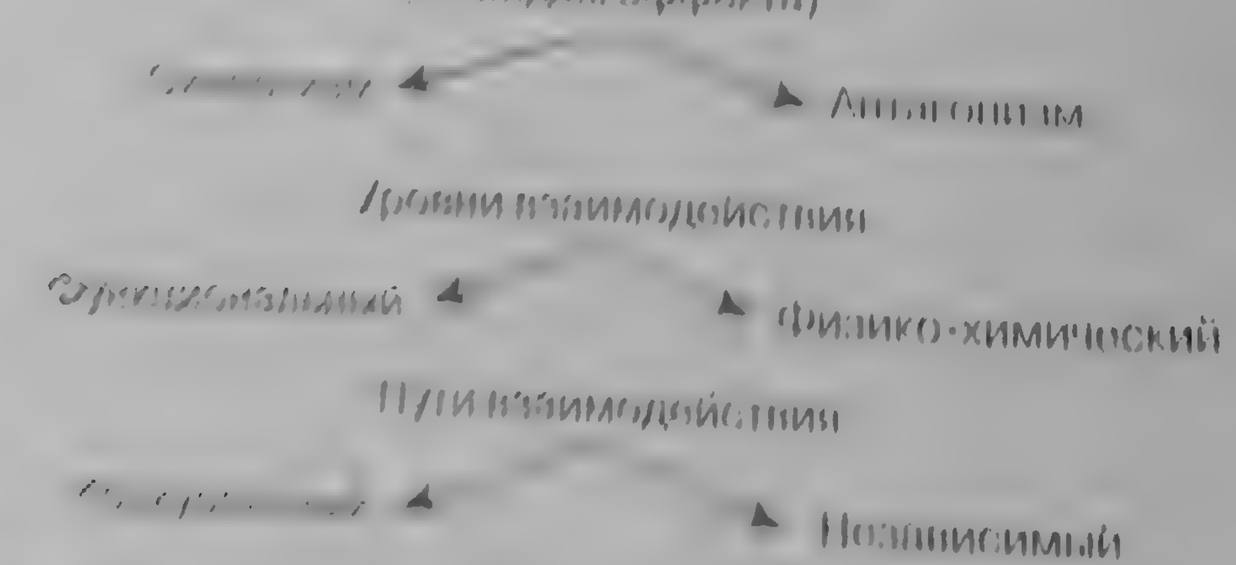


Рис. 1.2. Взаимодействие психотропных препаратов

10, 11, 16, 20, 23–25, 28–30 Закона Российской Федерации «О психиатрической помощи и гарантиях прав граждан при ее оказании» (в дальнейшем обозначается как Закон), Приказом МЗ РФ и МВД РФ «О мерах по предупреждению общественно опасных действий лиц, страдающих психическими расстройствами» (№133/269 от 30 апреля 1997 г.), Приказом МЗ РФ «О скорой психиатрической помощи» (№108 от 08.04.1998).

Определение наличия или отсутствия у лица психического расстройства, а также установление диагноза психического заболевания (по правилам, изложенным в комментарии к части 1 статьи 10 Закона) находится в компетенции врача-психиатра. Врачи других специальностей, встречаясь со случаями, вызывающими подозрение на наличие психического расстройства, свои диагностические заключения об этом могут выносить лишь предположительно, например формулируя диагноз как «Острое психическое расстройство?». В дальнейшем необходима консультация врача-психиатра.

Психиатрическое освидетельствование и госпитализация, обычно осуществляемые с участием бригад скорой психиатрической помощи, могут быть добровольными, когда больной сам обращается или не возражает против осмотра психиатром и госпитализации, либо недобровольными, когда пациента освидетельствуют и госпитализируют вопреки его желанию.

Вызов психиатрической бригады скорой помощи должен быть принят, если пациент находится в неблагоприятных бытовых условиях и у него обнаруживается тяжелое психическое расстройство. Когда условия неблагоприятны (отсутствие наблюдения, ухода за больным, пребывание его вне семьи, на улице и др.), беспомощные пациенты и пациенты с плохим клиническим прогнозом в случае оставления без психиатрической помощи становятся опасными для себя. В этих случаях они должны быть недобровольно освидетельствованы психиатром скорой помощи.

Если пациент по своему психическому состоянию не может выразить свое отношение к госпитализации (обратиться с просьбой или дать согласие), например при измененном сознании (делирий, онейроид, сумеречное состояние), при остром психозе с выраженной растерянностью, крайней загруженностью психотическими переживаниями или выраженном слабоумии, когда личностное отношение к факту госпитализации установить невозможно, направление и доставка в психиатрическую больницу также оформляются как недобровольные.

Недобровольная госпитализация начинается с момента реализации принятого врачом-психиатром решения о помещении пациента в больницу независимо от его желания после его освидетельствования по месту вызова, поскольку с этого момента в случае необходимости принимаются меры принуждения.

В направлении на госпитализацию психиатр должен дать предметное и доказательное описание психического состояния пациента, из которого достаточно определенно можно заключить, что оно соответствует одному из трех критериев недобровольной госпитализации. Обязательно должно быть указано, что пациента госпитализируют недобровольно.

В сельских районах и небольших населенных пунктах, где нет врачей-психиатров, в экстренных случаях вопрос о направлении больного в психиатрический стационар решается врачами других специальностей. Однако при поступлении в психиатрический стационар больной обязательно должен быть осмотрен врачом-психиатром в приемном отделении.

Обеспечение безопасных условий работы бригады скорой психиатрической помощи, доступа к лицу с психическими расстройствами и его осмотра, предотвращения действий, угрожающих жизни и здоровью окружающих со стороны госпитализируемого лица или других лиц, пресечения противоправных действий граждан, препятствующих госпитализации, входит в обязанность сотрудников милиции. При необходимости госпитализации одиноких или проживающих отдельно психически больных сотрудники милиции должны принять меры по обеспечению сохранности их имущества.

Глава 2. Основы клинической психофармакологии: исторические аспекты и перспективы развития

Указатель описаний ЛС

Продолжение см. на с. 35

Фармакодинамика психофармакологических препаратов

Классификация и общие аспекты фармакодинамики психотропных препаратов

Общее число препаратов, обладающих психотропной активностью, составляет около трети всех применяемых лекарственных средств. Это свидетельствует об актуальности разработки новых препаратов и поиске путей их рационального применения на основе современных данных изучения активности.

Известно, что вся поступающая в мозг информация по сенсорным жестко детерминированным путям (сенсорные входы — незначительная часть нейронов в сравнении с их общей популяцией) претерпевает ряд переключений в местах «релейных станций», замыкаясь на уровне систем, формирующих интегративный ответ (мотонейроны также составляют мизерную часть всей нейрональной популяции). Частным случаем для человека, вероятно, является идеаторная продукция, которая не может быть «жестко детерминированной» в отношении структур образования, восприятия и вовлечения «релейных станций».

Мозг состоит из нейронов, на которые приходится действие химически активных веществ. Число нейронов определяется как 10^{10}–10^{11}, а в процессе взаимодействия нейронов между собой принимают участие не менее 10^{13}–10^{14} синаптических образований. Поскольку эти структуры преобладают как субстрат, на который приходится действие ксенобиотика, то эффекты средств, обладающих психотропной активностью, реализуются на этом уровне системной организации работы мозга. Число нейронов, имеющих специфическую функцию (мотонейроны или сенсорные клетки), в значительной степени уступает тому количеству клеток, которое формально не имеет отношения к исполнению специализированных функций, следовательно, действие препаратов реализуется в большей степени

Указатель описаний ЛС

через модуляцию активности большей части нейронов, специфически не задействованных в восприятии и реализации заключительного ответа.

Для координации всех функций мозга нейроны объединяются в модули (малые нейрональные сети). Модульная организация работы систем мозговой деятельности доказана на уровне формирования систем восприятия и развития системных реакций. Согласно теории, предложенной Маунткаслом и Эйдельманом, морфофункциональная организация мозга подразумевает модульный тип оценки и распространения сигналов в замкнутых локальных сетях, имеющих отношение к реализации разнообразных функций. В большинстве своем действие препаратов, изменяющих синаптическое давление, приходится на гигантскую недифференцированную сеть нейрональных модулей коры больших полушарий и структур лимбического круга, в которых определяются проекции большинства медиаторных систем. Модульная организация предполагает развитую систему своеобразного «шумоподавления» и страхует от появления критических сбоев при формировании интегративной реакции мозга в ответ на любое возмущающее воздействие.

В то же время, хорошо известны генетически детерминированные локальные сети нейронов, имеющие длинноаксонные связи и выполняющие модулирующие функции за счет включения базовых механизмов координации всей мозговой деятельности. Согласно концепции нейрофизиологических механизмов организации мозговой активности Н.П. Бехтеревой, эти системы можно характеризовать, с одной стороны, как жесткие звенья, определяющие качество тонического воздействия на чувствительные нейроны и обеспечивающие поддержание основных функций, а с другой стороны — и как гибкие звенья, модулирующие активность тонких психических процессов на уровне образования, переключения и поддержания процессов возбуждения в модулях нейронов, организованных для выполнения конкретной задачи (вновь образованные нейрональные модули функциональной активности нейронов, вероятно, имеющие разную специализацию в конкретный момент мозговой активности). Одни обеспечивают сенсорное восприятие по разным каналам поступления информации (от внешних стимулов и сигналов со стороны интерорецепторов), другие заняты их обработкой, третьи обеспечивают интегративный анализ всей поступающей информации, четвертые — формирование идеаторной продукции и так далее вплоть до реализации конечных актов моторного реагирования **(рис. 2.1)**.

На рис. 2.1 черным схематично представлены жестко детерминированные системы (скопления моноаминер-

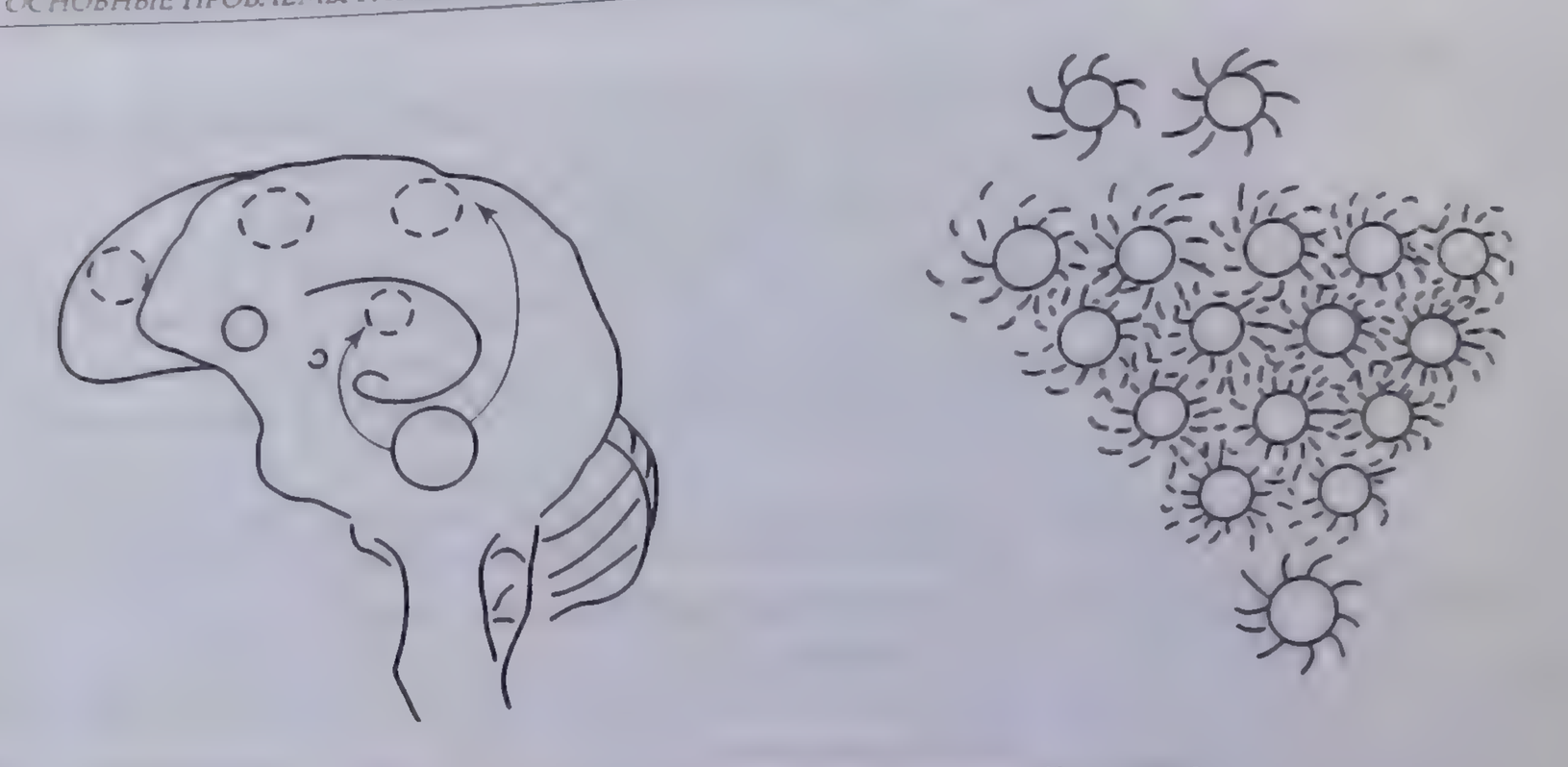


Рис. 2.1. Модульная организация формирования функций мозга

гических нейронов, слева), определяющие изменения функциональной активности, малых нейрональных сетей (круги пунктиром), орагнизованных в модули (белые круги справа) с целью формирования интегративного ответа.

В процессе взаимодействия клеток между собой реализуется основная компараторная (сравнительная) функция нейронов, определяющая образование новых модулей (локальных нейрональных сетей) и/или распространение возбуждения в иные регионы мозга (базовые отделы переключения — «релейные станции»).

Нейрон воспринимает информацию через конвергирующие на нем синаптические связи огромного количества клеток. Его способность к развитию ответа определяется разностью поступающих активирующих и ингибирующих проекций. Преобладание одних над другими определяет либо возбуждение клетки [развитие потенциала действия (ПД)], связанное с дальнейшим распространением нервного импульса, либо его отсутствие и затухание сигнала. Способность психотропных препаратов изменять чувствительность нейронов в отдельных нейрохимических системах через активацию или блокаду рецепторов лежит в основе формирования психотропных эффектов.

Как известно, блокада или стимуляция рецептора сказывается на эффективности работы нейрона. Деятельность последнего сводится к сравнительной/компараторной функции оценки синаптического давления со стороны возбуждающих и тормозящих сигналов, конвергирующих на мембране нервной клетки. В зависимости от превалирования того или иного воздействия нейрон либо генерирует, либо не генерирует потенциал действия и, как следствие, проводит или тормозит прохождение сигнала афферентно.

К нейрохимическим системам, обеспечивающим работу жестких звеньев и потому практически всегда реагирующим на действие синаптотропных препаратов, вмешивающихся в работу эргических и чувствительных нейронов, можно отнести прежде всего моноаминергические системы мозга, с эффективностью работы которых ассоциировано психотропное действие большинства препаратов, взаимодействующих со специфическими рецепторами. Последние подразделяются на ионотропные и метаболотропные.

Основой всех ионотропных рецепторов служит крупный белок, состоящий из пяти, реже четырех белковых субъединиц. Субъединицы рецептора пронизывают толщу клеточной мембраны, образуя ионный канал. Участки полипептидных субъединиц, расположенные над поверхностью клетки, служат для узнавания и взаимодействия с медиатором. Участки субъединиц, образующие собственно канал, обладают высоким сродством к мембранному окружению рецептора. Участки субъединиц, расположенные на внутренней поверхности мембраны, участвуют в регуляции активности рецептора.

связанной с процессами внутриклеточного метаболизма. Примером ионотропного рецептора служит Н-рецептор ацетилхолина. Ионотропные рецепторы способны образовать большое количество подтипов за счет различного сочетания субъединиц. При взаимодействии лиганда с рецептором происходит конформационная перестройка субъединиц рецепторов, и каналы открываются (миллисекунды). К ионотропным рецепторам также относятся структуры рецепторного комплекса γ-аминомасляной кислоты (ГАМК-А-рецепторы), рецепторы α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол пропионовой кислоты (AMPA), глициновые и др.

Метаболотропные рецепторы имеют более сложную структуру, включающую, по меньшей мере, три белковых комплекса:

- собственно рецепторный белок, связывающийся с нейромедиатором;
- G-белок, регулирующий модальность и трансляцию сигнала с рецепторного комплекса;
- белок-фермент, катализирующий образование вторичного посредника.

Лиганд, вступая во взаимодействие с рецептором, изменяет конформацию белкового комплекса, ассоциированного с G-белками, переводя последние в активное состояние инициации детерминированных каскадов внутриклеточного метаболизма. Активация систем вторичных посредников определяет в конечном счете включение и выключение соответствующих генов, что индуцирует либо усиление, либо торможение соответствующей сигнализации, поступающей на нейрон с большого количества конвергирующих окончаний, которые несут разные медиаторы.

Таким образом, все прогнозируемые центральные и многие периферические (как правило, побочные) эффекты обусловлены модулирующим действием препаратов на нейроны, задействованные в исполнении функций через системы стимуляции или блокады специфических рецепторов.

На **рис. 2.2** представлены мишени действия нейроактивных веществ.

Системы вторичных внутриклеточных посредников (СВП) обеспечивают долговременную регуляцию нейрональной активности посредством модуляции активности ферментов через изменение включения/выключения специфических генов. Наряду с активацией системных функций нейрона СВП при организации

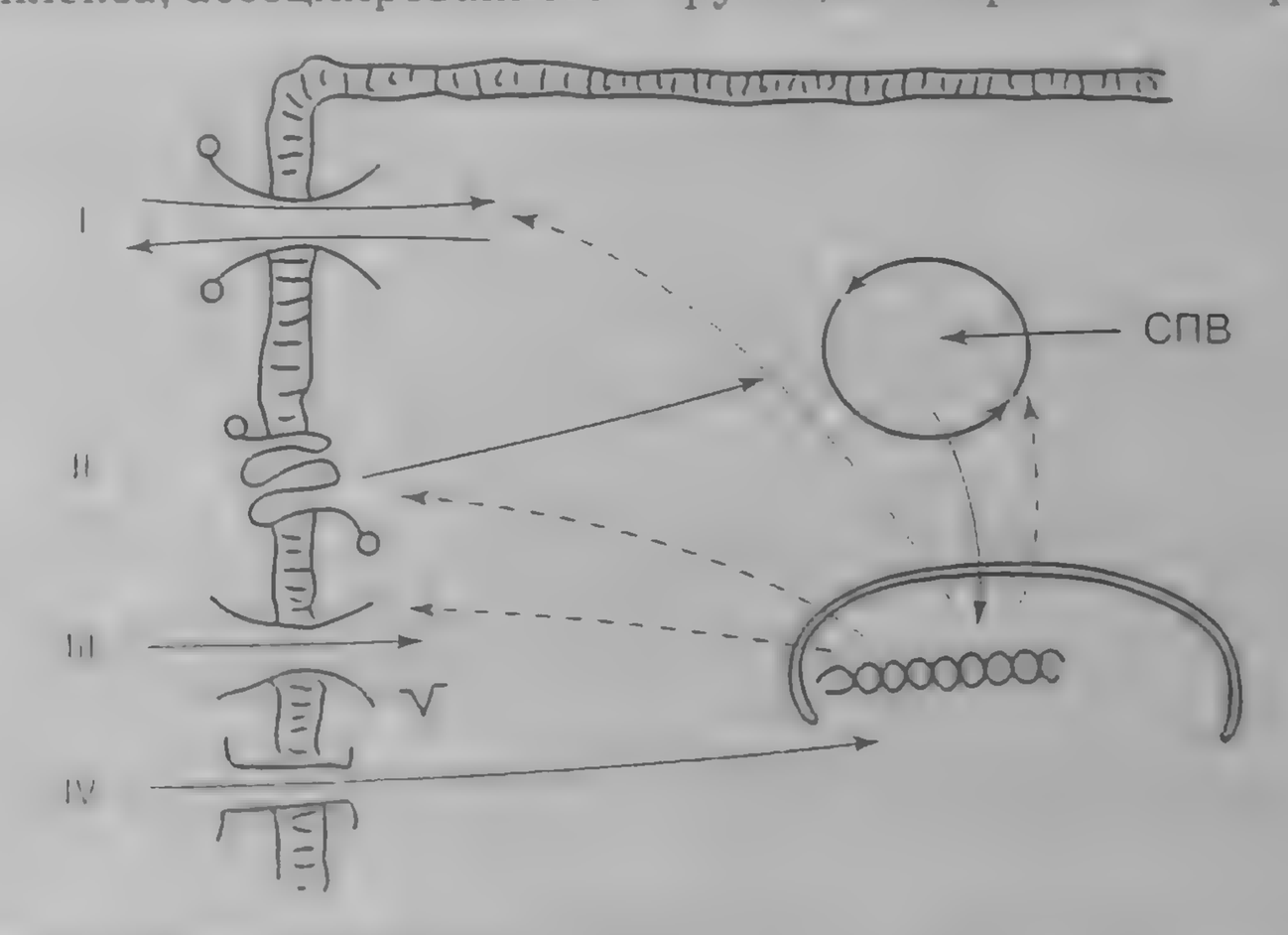


Рис. 2.2. Мишени действия нейроактивных веществ: I — химиоуправляемые ионотропные рецепторы; II — химиоуправляемые метаболотропные рецепторы; III — электрозависимые ионные каналы; IV — рецепторы для некоторых гормонов, непосредственно взаимодействующих с ядерными рецепторами; СПВ — система вторичных внутриклеточных посредников действия нейроактивных веществ

отрицательных связей способны снижать нейрональную активность. К СВП относятся генетические жестко детерминированные каскады цепных реакций, включающие изменения активности циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), инозитол-фосфатных превращений, систем специфических фосфолипаз и протеинкиназ, влияющих на функциональную активность мембранных рецепторов и модулирующих функции белкового синтеза.

Таким образом, состояние высших функций мозга связано с изменением активности основных нейромедиаторных процессов и характером их взаимодействием между собой **(табл. 2.1)**.

Ввиду несовершенства действующей классификации психотропных средств (обычно деление препаратов предлагается на основании химической структуры, механизма действия, формирования интегративного ответа), представляется целесообразным разделение препаратов в соответствии со сферой их применения.

Классификация психотропных средств.

- Препараты, применяемые для лечения больных с психическими расстройствами:
  — антипсихотики;
  — антидепрессанты;
  — тимостабилизаторы и противоэпилептические препараты;
  — анксиолитики и гипнотические средства;
  — ноотропы и препараты, улучшающие когнитивные функции.
- Адъювантные препараты с психотропной активностью:
  — антигипертензивные;
  — антиаритмические;
  — противомикробные.
- Не применяемые в медицинской практике:
  — психотомиметики;
  — средства, обладающие аддиктивным потенциалом.

Таблица 2.1. Связь интегративных функций мозга (синдромологическая представленность) с изменением активности основных медиаторных систем

Синдром/ медиатор	Серотонин	Норадреналин	Дофамин	Гистамин	Ацетилхолин	ГАМК	ВАК
Психическая заторможенность	↓↑	↓↓	↓↓↓	↓↑	↑	↑↑	↓↓
Моторная заторможенность	↓↑	↓↓↓	↓↓	↑	↓↑	↓↓	↑↑
Идеаторная деятельность	↓↑	↑↑	↑↑↑	↑	↑	↓	↑
Пищевое поведение	↓↓	↓↑	↓↓	↓	↓↑	↓↑	↓
Половые способности	↓↓↓	↑↑	↑↑	↓↑	↓↑	↓↑	↓↑
Тревога	↓↑	↑↑	↑	↓↑	↑	↓↓↓	↑↑
Настроение	↑↑↑	↑	↓↑	↓↑	↓↑	↓↑	↓↑
Анергия	↓↑	↓↓	↓↓	↓↑	↓↑	↑	↓↑
Боль	↓↓	↑	↓↑	↑	↓↑	↓	↑
Сонливость	↓↑	↓	↓	↑	↓	↑↑↑	↓↑

ВАК — возбуждающие аминокислоты; ↓ — модуляция в сторону угнетения функции; ↑ — модуляция в сторону усиления функции; ↓↑ — в зависимости от ситуации эффект может инвертироваться.

Антипсихотики

Первым препаратом с установленной антипсихотической активностью был хлорпромазин. Благодаря исследованиям Анри Мари Лабори в области изучения средств, способных увеличивать переживаемость тканей в условиях гипотермии и кислородного голодания, был сделан акцент на известном производном фенотиазина. Производное с алифатической цепью фенотиазина — хлорпромазин — синтезирован в 1952 г. химиком Шарпантье. При исследовании его влияния на физиологические функции было установлено, что хлорпромазин, защищая ткани в условиях агрессивной среды, сам вызывал гипотермию, моторную заторможенность и потенцировал эффекты общих анестетиков, но не вызывал потери сознания. Эти свойства препарата вызвали интерес психиатра Жана Делей, который в 1952 г. в парижском госпитале Валь-де-Грас успешно использовал его для лечения пациента, страдающего шизофренией с приступами маниакального возбуждения. С сегодняшних позиций пациент был резистентным к шоковым методам терапии. Двадцатидневный курс введения хлорпромазина в суточной дозе 855 мг привел к развитию стойкой ремиссии. В том же году Ж. Делей совместно с Пьером Деникером стали широко применять хлорпромазин для лечения больных в психиатрической лечебнице Святой Анны в Париже. Вскоре были разработаны и другие производные фенотиазина, как алифатического ряда, так и с пиперидиновым или пиперазиновым гетероциклом.

Вслед за этими производными в начале 1950 гг. был синтезирован мощный антипсихотик — галоперидол (до настоящего времени «золотой стандарт» антипсихотической терапии), а уже в 1968 г. — клозапин. Однако успешная реинкарнация последнего состоялась только в 1980 г., а на основе его фармакологических свойств в 1990 гг. были разработаны и внедрены в клиническую практику препараты II поколения (генерации) — атипичные антипсихотики, минимально вызывающие неврологические побочные эффекты в виде экстрапирамидных нарушений. На сегодняшний день клозапин рассматривают как препарат терапии пациентов, резистентных к другим антипсихотическим препаратам.

Принято следующее деление этих лекарственных средств.

- Фенотиазины:
  - — алифатические — хлорпромазин, промазин, левомепромазин, алимемазин;
  - — пиперидиновые — тиоридазин, проперициазин*,
  - — пиперазиновые — флуфеназин, перфеназин, трифлуоперазин.

- Тиоксантены: хлорпротиксен, флупентиксол, зуклопентиксол.
- Бутирофеноны: дроперидол, галоперидол.
- Дибензамиды: сульпирид, тиаприд.

Антипсихотики по данным кристаллографии имеют структуру, схожую с дофамином. Данные радиолигандного метода показали высокую степень сродства этих средств с местами связывания для дофамина на мембране нейронов, при этом был установлен конкурентный тип их взаимодействия с дофамином и показан прямой антагонизм с медиатором за специфические рецепторы, преимущественно D_2-подтипа. Производные тиоксантена наряду с D_2-рецепторами блокируют D_1- и D_3-рецепторы, к последним также имеют сродство идибензамиды. Все антипсихотики в эксперименте у животных блокируют эффекты прямых и непрямых агонистов дофаминергической передачи.

Рецепторы, чувствительные к дофамину, являются метаболотропными. При взаимодействии дофамина с D_1-рецепторами наблюдают повышение уровня цАМФ через стимулирующий Gs-белок, а взаимодействие с D_2-, D_3- и D_4-рецепторами, напротив, сопровождается снижением уровня цАМФ через ингибирующий Gi-белок. Блокада рецепторов вызывает торможение этих эффектов.

Однако наряду с блокадой рецепторов семейства дофамина большинство препаратов взаимодействует с рецепторами других медиаторов, также оказывая блокирующее действие. К примеру, алифатические производные фенотиазина блокируют серотониновые, адренергические и гистаминергические рецепторы на мембранах нейронов. Эти свойства определяют уникальный для каждого препарата спектр нейрохимического действия, что отражается на развитии терапевтических и побочных эффектов. Спектр нейрохимической блокады рецепторов, определяющих развитие психотропных эффектов, представлен на **рис. 2.3**.

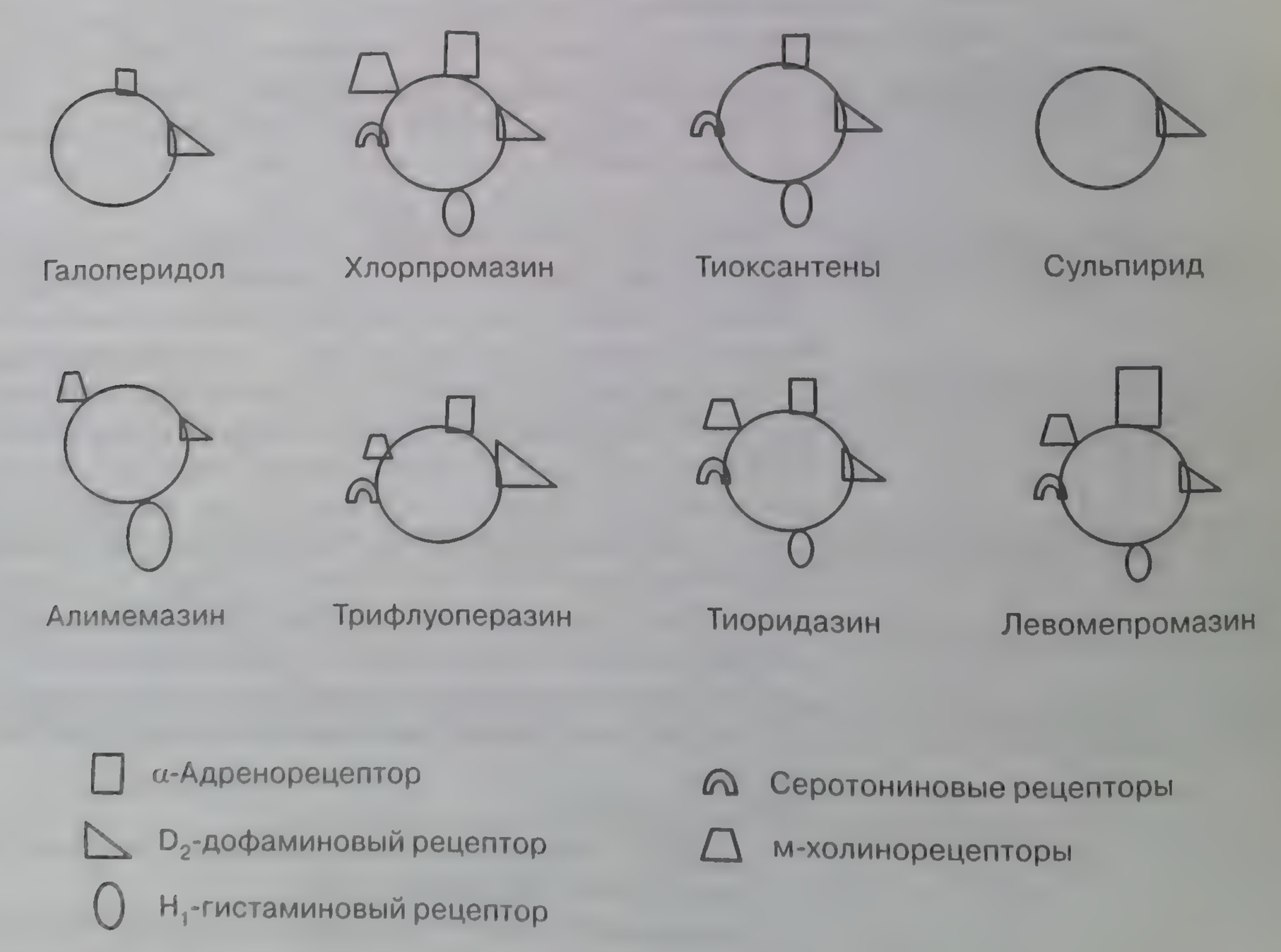


Рис. 2.3. Спектр нейрохимической активности антипсихотиков I генерации

Наряду с препаратами I генерации в начале 1960-х гг. на фармацевтический рынок в Европе поступил синтезированный в 1959 г. клозапин, высокая эффективность которого практически сразу была установлена у пациентов с шизофренией. Однако по трагической случайности в первые годы его использования было зарегистрировано сразу несколько случаев тяжелого агранулоцитоза (в том числе и с летальными исходами), что стало причиной ограниченного его применения у широкого контингента больных. Лишь с 1990 гг., после подтверждения высокой терапевтической активности и детального анализа развития побочных реакций препарат был одобрен для клинического использования у больных, резистентных к другим антипсихотикам.

Исследование фармакологических свойств клозапина послужило импульсом к разработке антипсихотических препаратов II генерации. Убедительным мотивом к созданию препаратов с аналогичным механизмом действия стал тот факт, что клозапин, а вслед за ним другие разработанные средства не вызывали или существенно реже, чем представители I генерации, вызывали развитие экстрапирамидной недостаточности.

Действие клозапина оказалось связано с широкими фармакологическими эффектами, распространяющимися практически на всю моноаминергическую передачу (блокатор рецепторов) при отсутствии выраженных антагонистических эффектов в отношении прямых и непрямых агонистов дофаминергической системы. Тем не менее его антидофаминовые эффекты были отмечены и в клинических условиях. Выявлены случаи развития лекарственного паркинсонизма и акатизии, а также корригирующие эффекты в отношении симптомов поздней дискинезии, что является фактическим индикатором ограничения дофаминергической передачи в структурах мозга. Однако по данным экспериментальных исследований спектр его антидофаминовой рецепторной активности имеет существенные отличия от такового традиционных препаратов. В отличие от последних препарат блокирует практически все виды рецепторов, чувствительных к дофамину, но наибольший аффинитет имеет в отношении D1- и D4-подтипов. Кроме того, высокий блокирующий потенциал клозапина выявлен для нескольких подтипов серотониновых рецепторов, а также гистаминовых, холино- и адренорецепторов. Причем высказывают предположения о том, что именно блокада некоторых подтипов серотониновых рецепторов в большей степени может иметь критическое значение для реализации его клинического действия.

С учетом представленной картины фармакологического спектра действия были синтезированы препараты с подобным нейрохимическим действием. Фактически первым представителем группы средств II поколения стал рисперидон (1994), а спустя небольшое время в практику лечения больных с психическими нарушениями были внедрены оланзапин, кветиапин, зипрасидон, сертиндол и т. д. Общее число средств II генерации уже в значительной степени превысило количество препаратов I поколения.

Следует заметить, что в эпоху всеобщей компьютеризации, при наличии банков данных химических структур рецепторов в сочетании с мощными программами квантово-механических расчетов активных центров взаимодействия лигандов и баз данных по химическим соединениям скрининг активных молекул, взаимодействующих с конкретными типами рецепторов, представляется почти рутинной процедурой. При этом и разработка фармакологических молекул-химер стала значительно проще. В последнем случае под молекулами-химерами понимают лекарственные препараты, несущие в спектре своей активности черты действия представителей психотропных средств разных классов: сочетание в одной молекуле действующего начала антипсихотика с антидепрессантом, антидепрессанта с анксиолитиком, ноотропом и т. п. Указанный подход не нов, попытки разработки подобных представителей предпринимали и в докомпьютерную эру, но сейчас подобные разработки в значительной степени упростились.

К группе антипсихотиков с подобным механизмом действия можно отнести зотепин*, локсапин* (к характерным чертам антипсихотиков добавлен механизм блокады транспортера норадреналина) и зипрасидон (блокатор транспортера норадреналина и серотонина). Данные препараты обладают специфическими клиническими эффектами, но изучение механизмов действия подобных соединений оказывается крайне затруднительным. По сути это препараты, действие которых не укладывается в известную нейрохимическую парадигму механизмов формирования психической патологии и коррекции вызванных изменений. Вероятно, в известной мере этот подход можно рассматривать как шаг назад [illegible]

Классификация [illegible]

- Группа [illegible] зотепин
- Группа [illegible] рисперидон, [illegible]
- Производные [illegible] ципразидон, сертиндол
- Бензамиды [illegible]

Спектр нейрохимической [illegible] антипсихотических препаратов II [illegible] рации представлен на **рис. 2.4**

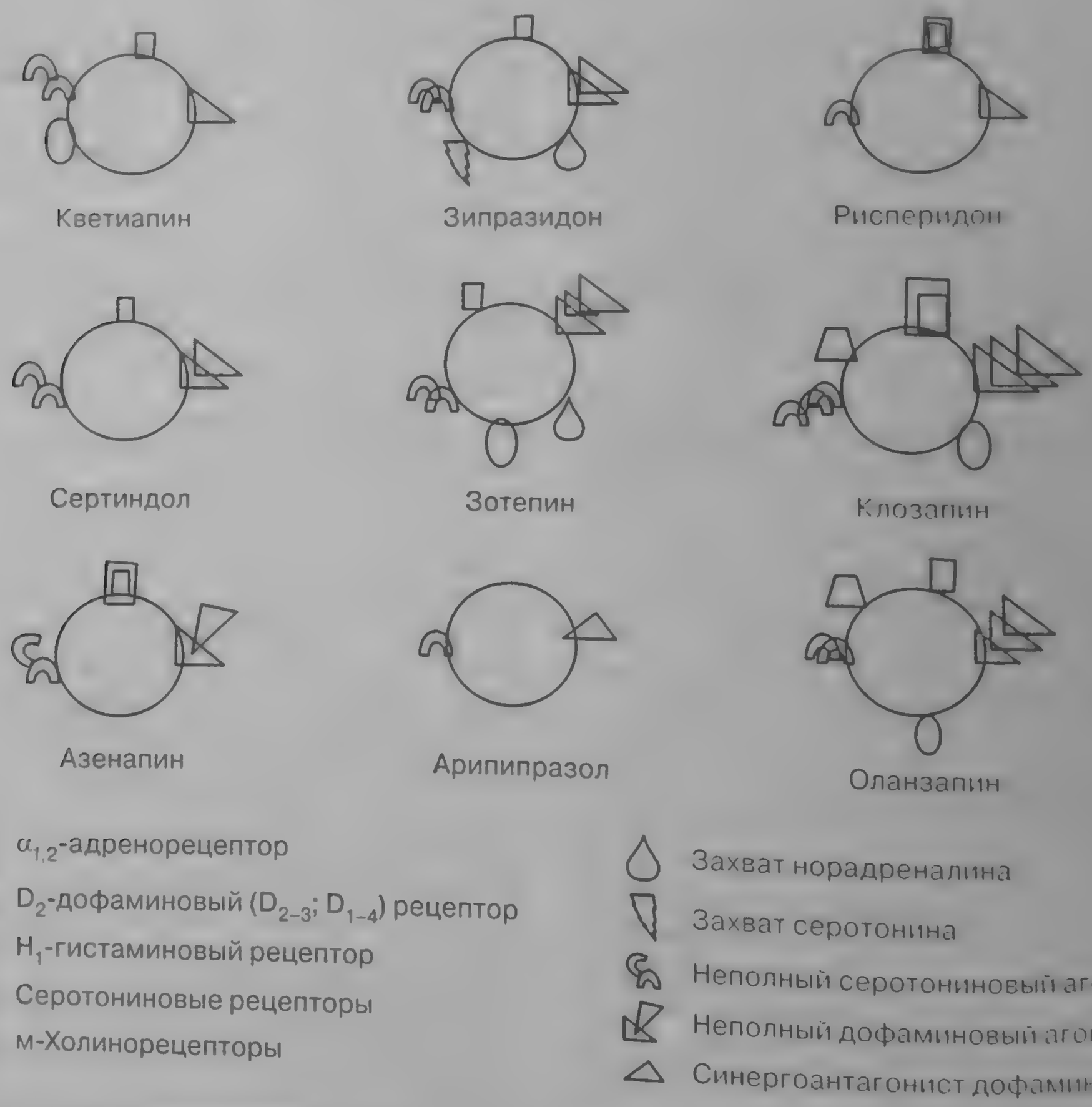


Рис. 2.4. Спектр нейрохимической активности антипсихотических препаратов II генерации

К последней генерации препаратов (иногда ее называют III генерацией) относится арипипразол. Препарат с нестандартным для антипсихотиков действием, взаимодействующий с дофаминовыми рецепторами по типу синергоантагонизма. Его классифицируют как антагонист D2-постсинаптических рецепторов, агонистически модулирующий активность пресинаптических рецепторов. Он также является модулятором активности серотониновых рецепторов 5HT2 и 5HT1, оказывая антагонистическое действие в отношении первых и агонистическое в отношении вторых. Будучи модулятором соответствующих моноаминергических структур, арипипразол предупреждает (блокирует) развитие эффектов при гиперфункции соответствующей медиаторной системы, но поддерживает ее тонус при спонтанном ослаблении активности. В настоящее время ведется разработка препаратов с подобным механизмом стабилизирующего действия в отношении поддержания фоновой активности эндогенных медиаторных систем мозга.

Все сказанное в отношении нейрохимического спектра активности отдельных представителей антипсихотиков имеет самое непосредственное отношение к реализации клинического психотропного действия. Последнее связано с первичным изменением функциональной активности нейрональных сетей в местах проекций указанных медиаторных систем мозга и модуляцией афферентных сигналов со стороны этих систем на чувствительные нейроны и вторично — с изменением активности других нейрохимических систем, вовлекаемых в реализацию психотропного действия.

В этой связи принципиальный момент — выраженность клинических эффектов (системного действия), коррелирующих с изменением активности соответствующих медиаторных систем **(см. табл. 2.1)**.

Нетрудно заметить, что представленный выше спектр нейрохимического действия отдельных препаратов принципиально связан с модуляцией моноаминергической передачи, причем клиническая эффективность антипсихотического действия прямо связана с блокадой дофаминергических и модуляцией серотонинергических процессов.

Дофаминергическая передача определяется в следующих структурах:

- нигростриарная система — аксоны нейронов черной субстанции среднего мозга образуют синапсы в полосатом теле и регулируют поступление информации в кору больших полушарий, а также контролируют моторные функции;
- мезолимбическая система — путь от среднего мозга к лимбической системе, регулирует эмоционально-мотивационное реагирование;
- мезокортикальная система — проекция от среднего мозга к коре лобной доли, участвует в формировании адекватного поведения, индивидуальных поведенческих программ и планов действий;
- тубероинфундибулярная система — проекция от гипоталамуса к гипофизу, контролирует секрецию пролактина и гормона роста;
- сетчаточная — дофаминергические тела и окончания нейронов определяются в сетчатке.

Исходя из морфофункционального строения дофаминергических систем мозга следует подчеркнуть, что антипсихотики, являясь блокаторами рецепторов, оказывают первичный эффект в зонах проекции длинноаксонных связей. Прежде всего это значимо для модуляции активности лимбических и корковых образований мозга, что реализуется развитием антипсихотического действия. Блокада рецепторов на уровне других систем обусловливает развитие ожидаемых побочных эффектов при назначении этих препаратов. Высокая плотность нейронов, чувствительных к действию дофамина, обнаружена также в триггерной зоне рвотного центра, она обеспечивает при возбуждении рвотный рефлекс.

Блокада дофаминовых рецепторов на уровне мезолимбической системы ассоциирована с подавлением продуктивной симптоматики и снижением уровня эмоционального реагирования. Тот же эффект, но реализуемый в проекциях кортикальных нейронов, связывают

с торможением динамики психических процессов и формированием негативных симптомов. Как и в случае контроля над активностью рвотной зоны, в зависимости от выраженности и качества психической патологии, эти изменения можно рассматривать с позиций как желательных (острая фаза шизофреноподобных заболеваний), так и нежелательных в стадии стабилизации и формирования ремиссии (особенно при проведении поддерживающей терапии).

Серотонинергическая система. Клеточные тела 5НТ-нейронов определяются вдоль средней линии ствола мозга. Одно из ростральных ядер содержит до 85% серотониновых клеток, посылающих аксоны в области переднего мозга. Оставшиеся ядра шва участвуют в возбуждающей регуляции ствола и спинного мозга.

Эфферентные окончания серотонинергических проекций определяются в верхних и нижних бугорках четверохолмия, околоводопроводном сером веществе среднего мозга, гипоталамусе, гиппокампе, миндалине, полосатом теле и коре больших полушарий. Полагают, что плотность иннервации серотонинергических проекций наиболее высокая в новой коре. При стимуляции серотонинергических нейронов в проективных зонах зарегистрирован феномен (spillover), определяющий объемную передачу сигнала посредством выброса серотонина в межклеточное пространство через варикозно расширенные терминали аксонов, что обеспечивает одновременную стимуляцию большого количества нейронов.

К настоящему времени определено 7 основных типов серотониновых рецепторов, часть из которых разделяется на подтипы. За исключением 5НТ3-рецепторов, все остальные подтипы ассоциированы с регуляцией систем вторичных посредников, контролирующих длительные реакции функциональной активности клеток.

Таким образом, действие антипсихотиков, как и всех средств, вызывающих развитие психотропных эффектов, связано с рецепторами и модуляцией активности клеток через системы химиоуправляемых каналов, ассоциированных с соответствующими рецепторами, и изменением активности каскадов реакций вторичных посредников

Кроме известного специфического антипсихотического действия, большинство препаратов в зависимости от модуляции соответствующей медиаторной системы индуцирует появление неспецифических эффектов, часть из которых развивается быстро от начала применения и может со временем угасать, другие, напротив, длительно сохраняются в течение всего времени назначения препарата. Эти эффекты можно определить как сопутствующие, или побочные.

Многие из антипсихотиков, особенно I поколения, в составе своего неспецифического эффекта имеют гипноседативный радикал действия, превосходящий по выраженности эффекта подобное действие представителей следующих генераций.

В заключение рассмотрения фармакодинамики действия антипсихотических препаратов нельзя не упомянуть о феномене пресинаптического торможения, когда высвобождение передатчика в гомологичном синапсе может быть извращено действием антагониста. Чувствительный рецептор, ингибирующий выброс медиатора в случае его блокады, нарушает механизм аутоингибирования по системе отрицательной обратной связи, формируется система/феномен «торможение торможения», что приводит к усилению выброса гомологичного медиатора. Чувствительность пресинаптических рецепторов для установления системы up-regulation (системы обратной связи, модулирующей активность высвобождения из пресинапса) выше, чем таковая для постсинаптических структур. Дофаминергические блокаторы, в том случае если количества антагониста недостаточно для блока постсинаптических рецепторов, способны увеличить выброс медиатора и вызвать парадоксальный эффект непрямой стимуляции.

Этот же механизм действия синаптотропных препаратов специфичен для некоторых антидепрессантов.

Антидепрессанты

Исторически первыми антидепрессантами случайно были открыты ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО). В 1954 г. Блох (Bloch) впервые сообщил, что противотуберкулезный препарат ипрониазид* обладает способностью повышать настроение больных туберкулезом. Исследование Zeller раскрыло механизм действия этого препарата, связанный с его способностью ингибировать фермент моноаминоксидазу. Последняя, находясь в цитоплазме нейронов, утилизирует (окисляет) моноамины. Окислению подвергаются свободные адреналин, норадреналин, серотонин, гистамин и дофамин, моноаминоксидаза поддерживает низкие концентрации свободных нейромедиаторов в цитоплазме, не включенных в синаптический везикулярный пул. Блокада этого фермента повышает насыщенность/мощность синаптического пула моноаминов, что коррелирует с повышением не только сниженного настроения, но и со стимуляцией «здорового фона».

Практически сразу после начала использования ИМАО (в то время еще необратимых и неселективных в отношении подавления активности фермента типа А или В), в 1957 г. случайно (при модификации молекул, в том числе и фенотиазиновых производных, в связи с поиском антиаллергических средств) была выявлена группа соединений трициклической структуры, один из представителей которой в дальнейшем получил название имипрамин. Основываясь на способности производных оказывать стимулирующее или седативное действие, Kuhn, оценив эффект имипрамина у пациентов с депрессивным расстройством, показал, что препарат подходит для терапии пациентов, страдающих эндогенной депрессией с выраженными меланхолическими проявлениями. В дальнейшем номенклатура трициклических соединений расширилась, и на сегодняшний день, кроме имипрамина, в практике психиатрии применяют амитриптилин и кломипрамин.

Исследование механизма действия этих соединений показало наличие в мозге специфических имипраминовых рецепторов, которые оказались не чем иным, как белками-транспортерами обратного захвата моноаминов в пресинаптические окончания. Их блокада увеличивает оборот и повышает концентрацию медиаторов в синаптической щели, особенно серотонина, поскольку катехоламины дополнительно подвергаются расщеплению катехоламинортометилтрансферазой, чего не наблюдают в синапсах, высвобождающих серотонин (поэтому трициклические соединения иногда обозначают как неселективные ингибиторы обратного захвата серотонина).

В дальнейшем концепция усиления серотонинергических процессов, благодаря фундаментальным исследованиям наших соотечественников И.П. Лапина и Г.Ф. Оксенкруга, стала определяющей в разработке антидепрессантов следующих генераций.

Классификация антидепрессантов.

- Ингибиторы обратного захвата моноаминов:
  - — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС): пароксетин, сертралин, флувоксамин, флуоксетин, циталопрам, эсциталопрам;
  - — ингибиторы обратного захвата норадреналина (ИОЗН): мапротилин, ребоксетин*;
  - — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН): дулоксетин, венлафаксин, милнаципран;
  - — трициклические антидепрессанты (ТЦА): имипрамин, кломипрамин, амитриптилин.
- Ингибиторы ферментов, участвующих в разрушении моноаминов, — обратимые ингибиторы моноаминоксидазы типа А (ОИМАО-А): пирлиндол, моклобемид.
- Препараты рецепторного действия:
  - — действующие на одну моноаминергическую систему — ингибиторы обратного захвата серотонина/антагонисты серотонина (ИОЗСАС): тразодон;
  - — антагонисты α-адренорецепторов: миансерин;
  - — действующие на несколько моноаминергических систем — норадренергические и специфичные серотонинергические антидепрессанты (НаССА): миртазапин.
- Прочие:
  - — селективные стимуляторы обратного захвата серотонина (ССОЗС): тианептин (производное трициклической структуры);
  - — агонисты мелатониновых рецепторов: агомелатин;
  - — метаболотропные средства: адеметионин, пиридоксин.

Обращаясь к информации, представленной в **табл. 2.1**, можно утверждать, что в плане коррекции сниженного настроения наиболее значимо усиление серотонинергических процессов в ЦНС. Спектр фармакологической активности отдельных препаратов, связанный с воздействием на специфические рецепторы и транспортеры медиаторов, представлен на **рис. 2.5**, спектр фармакологической активности антидепрессантов — на **рис. 2.5** и **2.6**.

С позиций оценки механизма действия антидепрессантов эти средства следует рассматривать как агонисты (чаще непрямые) моноаминергических систем, тогда как рассмотренные выше антипсихотики в большинстве своем являются прямыми антагонистами. Это свидетельствует о том, что между перечисленными двумя классами препаратов существуют антагонистические взаимодействия, по крайней мере, на уровне формирования первичного ответа нейрона, осуществляющего компараторную функцию.

Проекции окончаний серотонинергических терминалей, начавшиеся в ядрах шва, контактируют в основном с теми же нейронами, которые чувствительны и к действию дофамина. Окончания серотонинергических проекций замыкаются на коре больших полушарий мозга и структурах лимбического круга. Учитывая, что и антидепрессанты, и антипсихотики, как правило, назначают на длительное время, в течение которого устанавливаются вторичные изменения, связанные с модуляцией многих медиаторных систем, эффекты взаимодействия прямых антагонистов (антипсихотиков) и непрямых агонистов моноаминергических процессов (антидепрессантов) уже не могут носить столь очевидного антагонистического характера как на инициальном этапе назначения. Вероятно, при длительном совместном использовании этих препаратов формируется свой уникальный лекарственный нейрохимический метаболизм, который связан с вовлечением большого количества медиаторов в формирование специфического лекарственного гомеостаза. Здесь можно напомнить, что некоторые из представителей

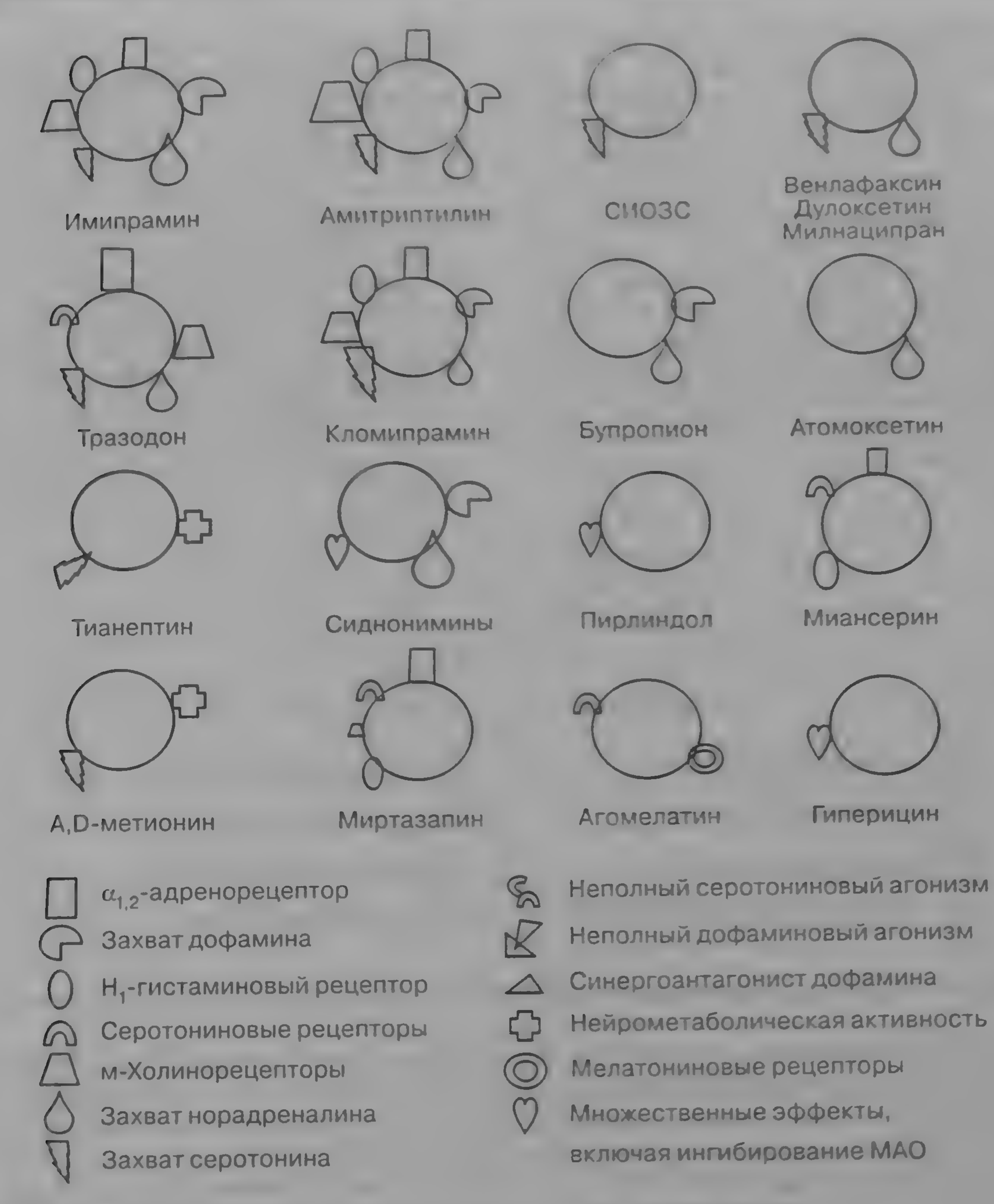


Рис. 2.5. Спектр нейрохимической активности антидепрессантов

современной генерации антипсихотиков по умолчанию несут в спектре своего действия антипсихотико-антидепрессивный нейрохимический радикал (*см. выше*).

Рассматривая аспекты фармакодинамики антидепрессантов, необходимо обратить внимание на тот факт, что вопреки общему непрямому агонистическому действию на этапы моноаминергической передачи, отдельные препараты реализуют свой эффект через прямое взаимодействие с пресинаптическими рецепторами, контролирующими высвобождение медиаторов. При этом следует заметить, что подобные препараты (миансерин, миртазапин, тразодон) принципиально иным способом реализуют высвобождение серотонина и норадреналина.

Столь же принципиален и важен с позиций фармакодинамики аспект, связанный с анксиолитическим действием отдельных препаратов этого класса. Данные доклинических исследований изучения анксиолитического действия антидепрессантов

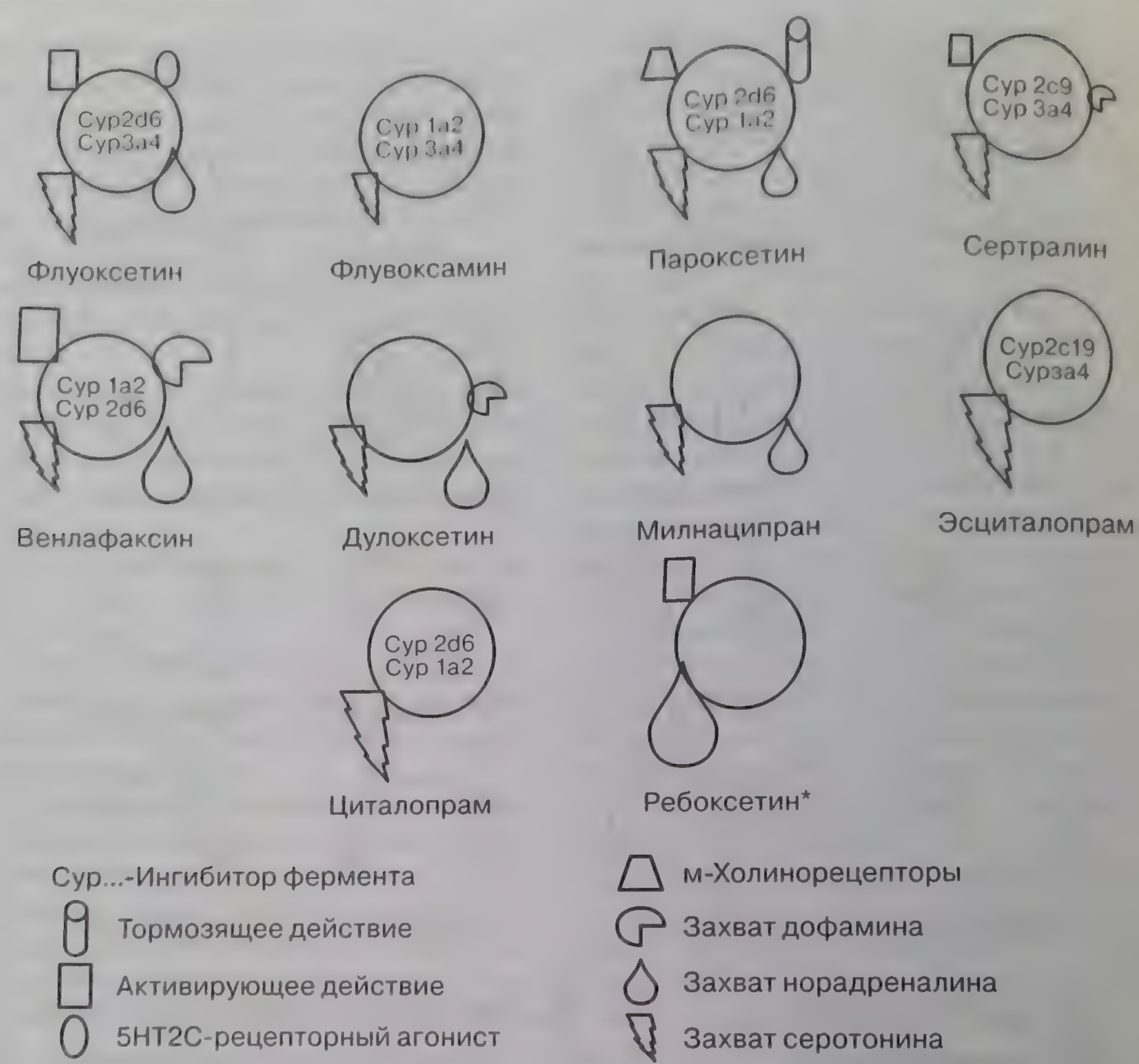


Рис. 2.6. Спектр нейрохимической и фармакологической активности антидепрессантов

не являются однозначными. В зависимости от продолжительности введения препаратов и моделей тревоги у животных, применяемых для изучения противотревожной активности, полученные результаты оказались весьма противоречивыми.

К примеру, разработанный специально для терапии тревоги избирательный парциальный агонист серотониновых 5HT1A-рецепторов буспирон не показал убедительного противотревожного действия в клинической практике. Его механизм действия связывают с десенситизацией соматодендритных рецепторов и последующим ограничением гиперактивности серотонинергических нейронов.

В этой связи предполагают, что интегративный эффект действия препаратов серотонинопозитивного действия определяется различиями в исходном состоянии медиаторных систем мозга при депрессивном и тревожном расстройствах. Полагают, что функциональное состояние серотонинергических нейронов при этих видах нарушений принципиально различается, «извращен» также чувствительный аппарат рецепции в зонах основных проекций серотонинергических аксонов. Для развития анксиолитического эффекта важно наступление периода десенситизации серотониновых рецепторов вслед за предшествующим состоянием гиперактивности, индуцированным антидепрессантами. При длительном назначении этих препаратов по истечении продолжительного периода вторично снижается чувствительность нейронов к катехоламинам, играющим важную

[illegible] симптомов тревоги. [illegible] начальный период назначения се-[illegible] антидепрессантов, [illegible] сопровождается усилени-[illegible] тревожного возбуждения [illegible] развития десенситизации), что тре-[illegible] специфической коррекции други-[illegible] анксиолитиками. При этом наличие [illegible] нейрохимического действия [illegible] адренонегативных и холино-[illegible] свойств прогностически ука-[illegible] на анксиолитическую активность. Более точно при тревожных расстрой-ствах, в отличие от депрессии, выделить специфические нейрохимические мишени действия антидепрессантов не представляется возможным.

Таким образом, действие современных антидепрессантов связано с усилением различными нейрохимическими способами преимущественно серотонинергической передачи в ЦНС, однако, как и в случае с антипсихотиками, на развитие специфического эффекта требуется время, необходимое для установления лекарственного гомеостаза. При формировании анксиолитической активности латентный период может составлять несколько месяцев.

Тимостабилизаторы

Пришедшие из практики лечения эпилепсии антиконвульсанты прочно заняли нишу психотропных средств первой линии в терапии биполярного расстройства. Отчасти они потеснили препараты лития ввиду более удобного использования, поскольку отпала проблема определения концентрации иона в плазме крови. Фармакодинамика лития и антиконвульсантов различается весьма существенно. Однако испытанный временем литий (его начали применять с 1949 г.) не уступает своей роли базового препарата при лечении биполярного расстройства.

В настоящее время в качестве тимостабилизаторов среди антиконвульсантов принято рассматривать производные вальпроевой кислоты, карбамазепин, ламотриджин и топирамат. Производные вальпроевой кислоты, или вальпроаты (соли бывают натриевые, магниевые и кальциевые), начали испытывать в качестве потенциальных противоэпилептических средств еще в середине 1960 гг. (основной ГАМК-потенцирующий эффект объяснялся блокадой фермента деградации ГАМК-трансаминазы). Кроме того, в спектре активности вальпроатов был выявлен типичный для антиконвульсантов механизм — блокада кальциевых и натриевых каналов **(рис. 2.7)**. Вероятно, с ним также связаны прямые антиаритмические эффекты солей вальпроевой кислоты и других представителей этой группы.

При рассмотрении эффектов любых противоэпилептических препаратов **(см. рис. 2.7)** обращает на себя внимание мембраностабилизирующее действие в отношении транспорта ионов через клеточную мембрану. В некотором противоречии со сказанным выступают производные барбитуровой кислоты и клоназепам, аллостерически модулирующие активность ГАМК-хлорионофорного комплекса, что сопровождается увеличением проницаемости мембран нейронов для аниона хлора, вызывающего эффект гиперполяризации.

Если патогенез эпилепсии имеет свои особенности, которые определяются наличием первично эпилептизированных нейронов с мощным суммарным потенциалом распространения афферентного возбуждения, то нейрофизиологические механизмы образования проэпилептической и антиэпилептической систем кардинально не могут отличаться от известных в нейробиологическом понимании нормальных этапов взаимодействия нейронов в локальных нейрональных цепях, формирующих взаимодействие между нейрональными популяциями (модулями). Подобные процессы как развиваются при любой другой патологии,

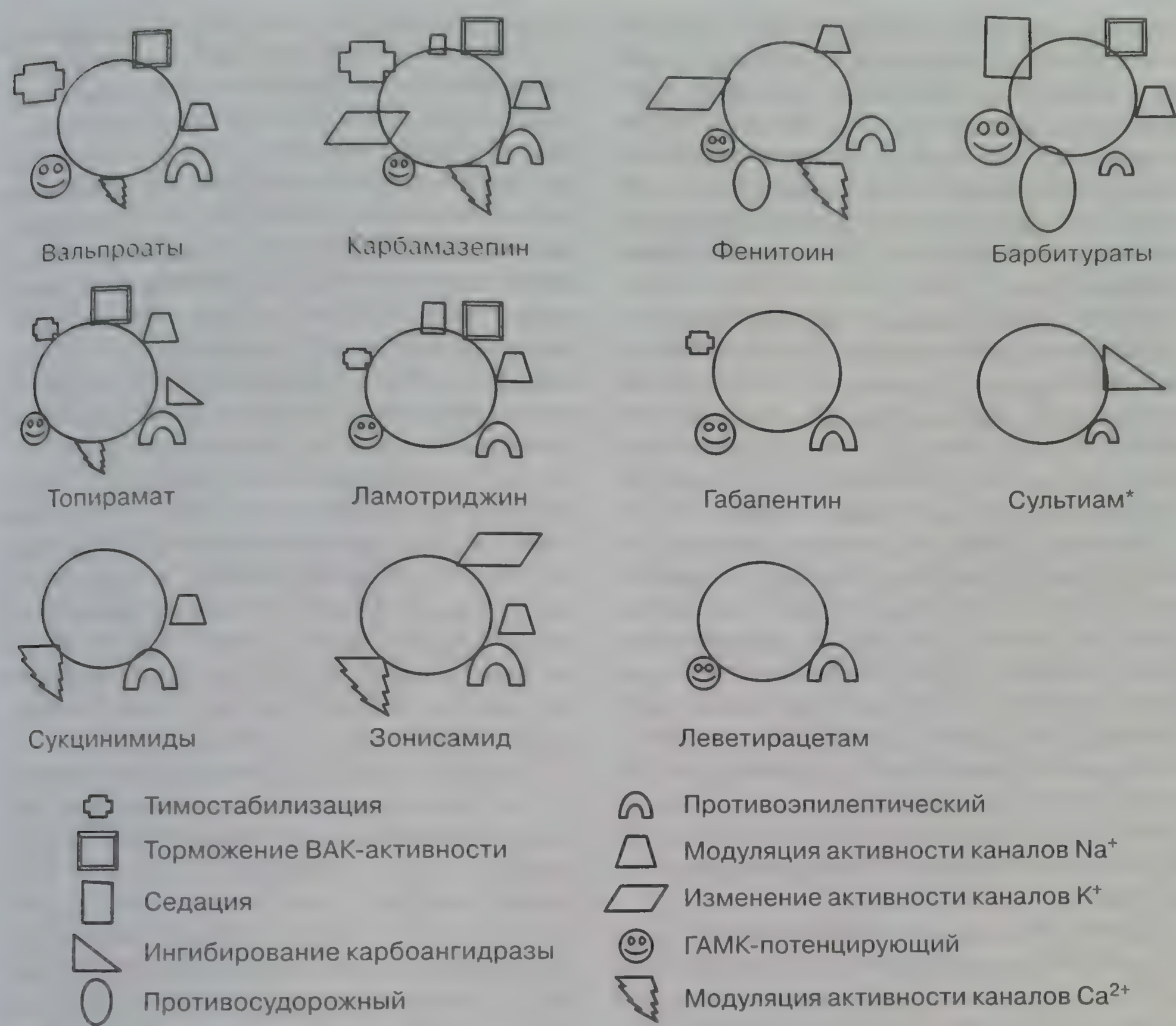


Рис. 2.7. Нейрохимические и фармакологические свойства противоэпилептических препаратов

так и участвуют в физиологической работе мозга. Это иллюстрируется тем, что эпилептогенный очаг, представляющий собой фактически локальную нейрональную сеть, вовлекает в процесс по наиболее легким путям проведения нервного возбуждения иные локальные сети нейронов в других регионах мозга. Таким образом формируется патологическая система. Однако компенсаторно в процесс ограничения диффузии возбуждения вовлекаются структуры подавления патологической активности, что реализуется формированием констелляции структур антисистемы.

При условии пониженной мощности эпилептогенный очаг можно отождествлять с популяцией нормальных нейронов, формирующих очаги естественного повышения функциональной активности нейрональных сетей, имеющих место и при физиологической деятельности головного мозга. При этом следует заметить, что работа мозга в нормальных естественных условиях одновременно включает множество таких очагов активности, каждый из которых связан с различными функциями (множественное восприятие и формирование интегративного ответа на основании многоканального афферентного входа). В подобных условиях наибольшее значение приобретают механизмы координации межцентральных взаимодействий, контролирующие

и не допускающие рассогласования функциональной активности между отдельными нейрональными сетями. На этом этапе реализуется механизм действия тимостабилизаторов, не допускающих рассогласования активности взаимодействующих структур при наличии функциональных очагов с избыточной функциональной активностью.

Кроме того, тимостабилизирующее действие антиконвульсантов, вероятно, обусловлено согласованием процессов взаимодействия возбуждения-торможения и в генетически детерминированных системах мозга (*см. выше*). С нейрохимических позиций речь идет о сохранности и стабильности функционирования основных медиаторных систем (моноамины, ГАМК- и ВАК-эргические), определяющих полимодальное модулирующее действие и согласованную деятельность мозговых структур, которые имеют детерминированные проекции моноаминергической передачи. Стабилизирующая активность в отношении систем физиологических пейсмейкеров обеспечивает устойчивую модальность тонической афферентной импульсации.

Таким образом, с теоретических позиций любые препараты, обладающие мембранотропным эффектом, стабилизирующим электрическую активность нейронов, потенциально можно рассматривать в качестве средств с нормотимической активностью. Если при этом у них минимально выражены специфические механизмы влияния на медиаторные системы, то тем вернее это будут препараты с чистым стабилизирующим эффектом. В этом смысле препараты лития могут выступать как идеальные тимостабилизаторы, поскольку характер их действия на электрогенез обусловлен изменением систем внутриклеточного гомеостаза через влияние на вторичные посредники. Близки к ним по механизму действия и препараты из группы блокаторов кальциевых каналов.

Известно, что клиническая эффективность препаратов лития подтверждена в профилактике наступающих аффективных эпизодов при биполярном расстройстве. Действие характеризуется задержкой начала фаз заболевания и сохраняется в течение многих недель и месяцев даже после прекращения терапии. Это указывает на тот факт, что развитие долгосрочных терапевтических эффектов лития, вероятно, связано с регуляторной активностью специфических генов. С момента открытия психотропных эффектов лития трактовка механизма действия препарата претерпевала существенные изменения. Если ранее полагали, что эффекты лития могут быть обусловлены непосредственным влиянием на системы транспорта ионов (конкуренция с натрием) через внутриклеточные мембраны и прямым изменением электрогенности нейронов, то успехи нейробиологии последних лет раскрывают более тонкие, можно даже сказать уникальные, возможности лития вызывать длительные адаптационные изменения метаболизма нейронов в активных нейрональных цепях.

Предполагают, что литий в терапевтически действующих концентрациях активирует киназу С и гликогенсинтетазу киназы-3, что обеспечивает модуляцию/нормализацию синаптических процессов в нервных окончаниях. Какие точно физиологические процессы определяют клиническую эффективность лития, пока остается неизвестным. Высказывают предположения, что реакция генов, формирующих ответ на присутствие лития, модулирует электрическую активность нейрональных сетей, адаптируя и нормализуя показатели нейрональной активности в активных очагах возбуждения. Модуляция активности сигналов нейронов под действием лития связана с изменениями программы экспрессии генов, формирующих интегративные/адаптивные ответы, генерируемые нейронами через системы вторичных посредников. Как известно, ион кальция тоже рассматривают в системе ключевого звена запуска реакций внутриклеточной модуляции действия медиаторов и гормонов, поэтому контроль над управлением изменениями концентрации катиона (например, блокаторами кальциевых каналов) можно рассматривать

как перспективное направление в разработке новых тимостабилизаторов.

Таким образом, действие лития и антагонистов кальция фактически непосредственно обеспечивает развитие долговременных эффектов, обусловленных модуляцией нейрональной активности в локальных сетях нейронов, которые имеют лабильный синаптический вход (в зависимости от фазы биполярного расстройства), и предупреждает формирование острых колебаний нейрональной активности. Столь деликатные эффекты этих препаратов, вероятно, поэтому не вызывают в случае их отмены развития феноменов абстиненции и инверсий аффективных фаз. Все эффекты этих препаратов опосредуются реакциями стабилизации метаболических процессов, сопровождающихся нормализацией взаимодействия нейронов в специфических сетях. Можно также предполагать, что чем сильнее патологическое рассогласование взаимодействия нейронов между собой, тем отчетливее будут проявляться эффекты этих препаратов.

Анксиолитики и гипнотические средства

История применения анксиолитиков началась с мепробамата* (производного пропандиола) в 1955 г. До настоящего времени механизм действия этого препарата остался малоизученным. На сегодняшний день препарат не применяют в практике терапии больных с психическими нарушениями, поскольку он вызывает весьма значительные побочные эффекты. Исследования по изучению действия мепробамата* как центрального миорелаксанта начались с 1946 г. Они показали его способность к избирательному влиянию в отношении тормозных интернейронов и подавлению полисинаптических реакций, связанных с рефлекторной активностью спинного мозга. В дальнейших электрофизиологических исследованиях было установлено угнетающее влияние мепробамата* на структуры лимбической системы, а также специфические и неспецифические ядра таламуса, что приводило к снижению импульсной активности в таламокортикальных проекциях мозга. В исследованиях на приматах было установлено анксиолитическое и антиагрессивное действие препарата. При этом в терапевтическом диапазоне доз мепробамат* не вызывал существенных изменений электрической активности в коре мозга, но обладал противосудорожным, гипотермическим действием и значительно потенцировал действие средств с седативной активностью.

Однако настоящий «анксиолитический бум» был связан с началом внедрения производных бензодиазепинов, когда в 1959 г. появился хлордиазепоксид, а спустя год — диазепам. Последний можно было бы рассматривать в качестве «золотого анксиолитика», если бы в дальнейшем не выявился целый ряд побочных эффектов, связанных с его бесконтрольным употреблением. В ближайшие годы в ряду производных 1,4-бензодиазепина было синтезировано свыше 3 тыс. соединений. В 1970–1980 гг. это были самые популярные препараты в мире. За 1 год в США было принято 800 т бензодиазепинов в популяции свыше 500 млн человек. В половине случаев применение этих средств оказалось бесконтрольным.

Несмотря на тот факт, что группу производных бензодиазепинов стали применять все реже, изложенное демонстрирует высокую востребованность препаратов подобного класса в медицинской практике, поэтому активный поиск средств новой генерации продолжается среди небензодиазепиновых стимуляторов ГАМК-эргической передачи и серотонинопозитивных препаратов. С нашей точки зрения, наиболее уязвимое место в разработке новых анксиолитиков — поиск

препаратов избирательного механизма действия в отношении патологической тревоги, не влияющих на тревожную реакцию контролируемого стресса.

Достижения нейробиологических исследований в этой области, учитывающие характер фило- и онтогенетического развития тревоги, показывают, что реакции ее развития полимодальны, имеют гетерохимическую природу инициации, а формирование интегративного тревожного ответа является неспецифическим, что отражает известную концепцию о роли тревоги как психического эквивалента неспецифической реакции организма на любое стрессорное воздействие. Подобная трактовка рассматриваемого эмоционального поведения вполне согласуется с единой точкой зрения на то, что в основе инициации практически любых психических нарушений лежит тревога. Она же всегда и сопровождает, «раскрашивает» в соответствии с индивидуальными характеристиками (нейрохимических нюансов, личности, условиями) течение патологического процесса.

В этой связи действие почти всех препаратов направлено на изменение состояния активности медиаторных систем, вмешивающихся в регуляцию процессов торможения/возбуждения, течение которых в известной мере (с позиций нейробиологического подхода) является неспецифическим, поскольку диффузное воздействие (тормозящие эффекты усиливаются, возбуждающие угнетаются) проявляется повсеместно во всех регионах мозга. Поиск новых анксиолитиков может быть ориентирован на создание препаратов избирательного типа действия, специфического подавления тревоги с учетом фенотипических типов реагирования на тревогу. Подобные исследования проводятся в Научно-исследовательском институте фармакологии Российской академии медицинских наук. Однако для успешного завершения подобных изысканий еще очень далеко, а первые наработки вселяют пока лишь оптимизм.

В настоящее время фармакологическая классификация препаратов, обладающих анксиолитической активностью, может быть условно сведена к средствам, потенцирующим ГАМК-эргическую передачу, серотонинопозитивным и холинолитическим **(рис. 2.8)**.

Усиление процессов, связанных с потенцированием эндогенных эффектов ГАМК (универсального медиатора торможения на всех уровнях развития функций мозга) лежит в основе формирования анксиолитической активности. Действие ГАМК в ЦНС опосредовано взаимодействием с тремя подтипами рецепторов ГАМК-А, ГАМК-В и ГАМК-С. Метаболотропным рецептором является лишь тип ГАМК-В (два других прямо связаны с химиоуправляемыми каналами проведения ионов хлора).

Активность метаболотропного рецептора связана с изменением системы вторичных посредников обработки сигнала на уровне ингибирования аденилатциклазы, подавления активированного синтеза инозитолтрифосфата и снижением активности электроуправляемых Ca^{2+}-каналов, что свою очередь сопровождается изменениями функциональной активности нейронов в сторону подавления процессов возбуждения. Во многом активация рецепторов ГАМК-В ассоциирована с системами пресинаптического торможения в гетеросинаптических образованиях мозга, что не предполагает избирательности торможения, а сказывается на изменениях активности в полисинаптических сетях циркуляции нервных импульсов. Классическим стимулятором ГАМК-В-рецепторов служит баклофен (отечественный аналог — бета-фенилгаммамасляная кислота, у которой в небольшой степени определяются и свойства ГАМК-А-агониста), рассматриваемый как центрально действующий миорелаксант.

Структура ГАМК-А-рецептора, несмотря на множество известных модификаций субъединиц липидного слоя, формирующих ионный канал (свыше 20), включает места связывания для нескольких групп веществ, аллостерически модулирующих конформацию хлорного канала после взаимодействия ГАМК со своим рецептором. К веществам, способным аллостерически облегчать взаимодействие

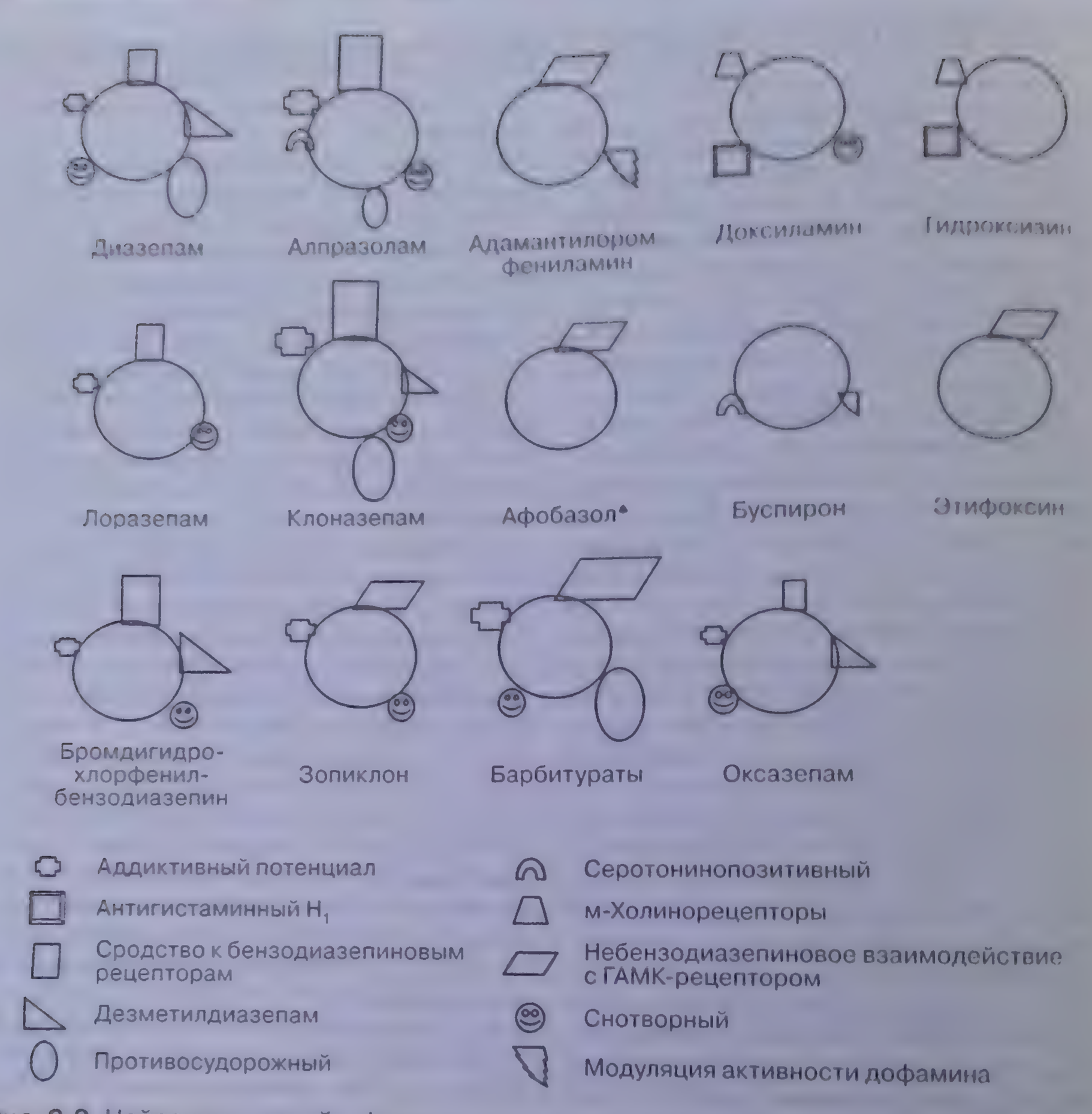


Рис. 2.8. Нейрохимический и фармакологический спектр действия анксиолитиков; ГАМК — γ-аминомасляная кислота

ГАМК с рецептором, относятся барбитураты, производные бензодиазепинов, соединения стероидной структуры и др. Места связывания производных бензодиазепинов сейчас ассоциируют, согласно новой классификации деления рецепторов, с подтипами ω (всего выделено три типа мембранных специфических структур), активность которых могут модулировать и другие соединения (например, фабомотизол).

Действие последнего связывают с модификацией генетически детерминированного ответа на стрессорное воздействие в зависимости от фенотипически обусловленных реакций формирования тревожного поведения. С.Б. Середениным и соавт. (Научно-исследовательский институт фармакологии Российской академии медицинских наук им. В.В. Закусова) установлены индивидуальные реакции на действие фабомотизола. У пациентов с неврозами при выраженном астеническом радикале наблюдают активирующее действие препарата с одновременным подавлением тревожных реакций,

тогда как у пациентов с преобладанием ажитированных форм ответа на тревогу формируется бензодиазепиноподобный ответ реагирования.

Другой препарат, получивший рождение также в Научно-исследовательском институте фармакологии Российской академии медицинских наук — адамантилбромфениламин (производное амантадинов), он также имеет отношение к формированию форм тревожного поведения. Однако в отличие от фабомотизола его эффект обусловлен увеличением синтеза (экспрессия гена тирозингидроксилазы) и усилением выброса дофамина из пресинаптических терминалей в сочетании с блокадой нейронального захвата и модулирующими эффектами в отношении ГАМК-рецепторного комплекса, что предупреждает угнетение его работы в условиях стресса. Предполагают, что усиление ГАМК-эргических ответов нейронов реализуется через снижение экспрессии гена, контролирующего синтез ГАМК-транспортера нейронального захвата медиатора. Полимодальное ГАМК/дофаминопозитивное действие определяет нишу его применения у пациентов, имеющих выраженные астенические симптомы наряду с проявлениями неадекватной реакции на стресс.

Пока большинство препаратов, составляющих главный арсенал анксиолитиков, относится к группе производных бензодиазепинов или препаратов, потенцирующих эффекты ГАМК, но прямо не реагирующих с местами связывания последних. К таким препаратам относится этифоксин, ГАМК-позитивные эффекты которого прямо не связаны с активацией бензодиазепиновых рецепторов, а реализуются, вероятно, через увеличение синтеза эндогенных нейроактивных стероидов.

Известный с середины 1960 гг. своими центральными холинолитическими и гистаминолитическими свойствами гидроксизин, как и вышеперечисленные препараты, способен понижать уровень тревожного реагирования у пациентов в состоянии тревоги без развития серьезных побочных эффектов. По механизму действия близок к этому препарату ранее применявшийся бенактизин*, обладающий центральными холинолитическими свойствами. Однако сейчас в повседневной практике бенактизин* практически не используют.

Выше было сказано о буспироне, проявляющем свойства неполного агониста $5HT_{1a}$-серотониновых рецепторов, снижающем эффективность серотонинергической передачи и, вероятно, оказывающем к тому же слабую антидофаминовую активность через низкопотентную блокаду D2-дофаминовых рецепторов.

Суммируя сказанное в отношении анксиолитиков, пока можно говорить о подавляющем превосходстве производных бензодиазепина в практике терапии тревожных состояний. Во многом это обусловлено тем, что в спектре активности высокопотентных анксиолитиков четко выражены гипноседативные эффекты, существенно расширяющие спектр их назначения у ажитированных пациентов с нарушениями сна.

Завершая фрагмент об анксиолитиках, следует подчеркнуть, что в ряду этих препаратов преобладают сильнодействующие средства, поэтому большое практическое значение приобретает проблема поиска антагонистов их активности. В настоящее время в качестве блокатора бензодиазепиновых мест связывания применяют флумазенил, психотропная активность которого не определяется (блокатор бензодиазепиновых рецепторов), а также пентилентетразол*, способный инициировать при передозировке развитие судорожного синдрома. Бемегрид* рассматривают как конкурентный антагонист барбитуратной субъединицы ГАМК-ионофорного комплекса, что и определяет его выбор при передозировке барбитуратами.

Гипнотики[1]

Сон имеет особое физиологическое значение. В периоде сна на основании электрофизиологических особенностей

[1] Более подробно *см. главу 9*.

выделяют фазы быстрого и медленного сна. Последняя в свою очередь подразделяется на четыре фазы. Роль чередования отдельных фаз сна, так же как их значение, до конца не исследована, но можно полагать, что эти состояния связаны преимущественно с пластическими процессами, происходящими в мозге. Полагают, что главная функция медленноволнового сна — восстановительная, с модулирующим характером управления деятельности всех систем организма. Физиологическую роль быстроволнового сна сводят к функции переработки информации, полученной в предшествующем периоде бодрствования, формированию алгоритмов поведенческих программ удачного опыта или стирания негативных событий. Во время сна все нейроны мозга чрезвычайно активны, но проведение афферентной информации от органов чувств в известной мере блокируется, так же как и эфферентация к мышцам.

В той или иной степени гипноседативное действие свойственно всем производным бензодиазепинов, однако клиническая выраженность данных проявлений варьирует по активности среди отдельных представителей. Высокопатентные производные — триазолам*, алпразолам, клоназепам, диазепам, флунитразепам, мидазолам и бромдигидрохлорфенилбензодиазепин — демонстрируют высокую эффективность при коррекции таких состояний. В связи с тем, что фармакокинетика этих препаратов различается (по времени и пиковым концентрациям), а клиническая эффективность прямо связана с нейрохимической активностью (по сути дела, стимуляция бензодиазепиновых рецепторов формирует быстрые тормозящие ответы, обусловленные превалированием эффектов гиперполяризации мембран нейронов над деполяризацией), то ведущее значение в реализации эффекта зависит от концентрации препаратов в плазме крови. По этой причине, с одной стороны, позиционирование некоторых бензодиазепинов как снотворных средств обусловлено фармакокинетическими характеристиками, а с другой, — в плане клинических приоритетов определенную роль играет маркетинговая политика производителей. Эти препараты, как и большинство других, относимых к снотворным, — не идеальные снотворные, поскольку, хотя и незначительно (в сравнении с барбитуратами), они также нарушают структуру сна, и к большинству из них быстро формируется биологическая и психологическая зависимость. К сожалению, на сегодняшний день не существует препаратов, не изменяющих структуру и представительство фаз сна. Во многом понимание структуры инсомний определяет выбор адекватного средства и коррекцию нарушений с учетом соблюдения режима их приема.

Снотворный эффект присущ очень многим средствам, обладающим психотропной активностью. Причем это действие среди антипсихотиков (алимемазин, клозапин, левомепромазин) связано со специфическим нейрохимическим эффектом действия препаратов (антигистаминным, холинолитическим, антиадренергическим, мелатонинергическим, но чаще их уникальной констелляцией), то же относится и к антидепрессантам (амитриптилин, миансерин, тразодон, миртазапин, агомелатин), которые часто оказываются «эффективными снотворными», когда «замолкают бензодиазепины».

К условно «чистым» снотворным относят зопиклон, золпидем, доксиламин. Первые два оказывают ГАМК-потенцирующее действие (однако считают, что их эффект не опосредован активностью бензодиазепиновых участков ионофорного канала), последний рассматривают как антагонист гистаминовых и холинергических рецепторов. Центральную роль гистамина в деятельности мозга в последнее время связывают с запуском нейрохимических процессов переключения от бодрствования ко сну, тогда как активности мелатонинергических систем отводят координирующую роль в организации циркадианных функций.

Ноотропы и препараты, улучшающие когнитивные функции

Впервые термин «ноотропы» был предложен в 1972 г. разработчиком препарата пирацетам К. Жиурджеа. В противовес известному классу психостимуляторов ноотропы позиционировали как препараты, не оказывающие существенного возбуждающего действия на ЦНС, но стимулирующие при этом обучение, память, умственную деятельность, повышающие устойчивость мозга к агрессивным воздействиям. За 40-летний период эта группа средств претерпела существенное развитие не только потому, что, кроме пирацетама, были разработаны десятки гомологичных производных, но и потому, что понимание механизма действия этих средств существенно расширилось и, как следствие, были созданы препараты иного механизма действия.

Группа ноотропов крайне гетерогенна и по химическому строению, и по механизму, вызывающему развитие специфического эффекта. Вероятно, целесообразно объединять все средства под общим названием «улучшающие нейрокогнитивное функционирование». Ситуация, связанная с проблемой повышения сниженных функций при психических расстройствах, несколько иная, чем, например, в неврологии, когда функции прямо страдают из-за морфологического поражения мозга. Нарушение когнитивных функций при психической патологии часто имеет вторичный характер, обусловленный течением основного заболевания и/или его терапией. По этой причине подход к терапии когнитивных нарушений в психиатрии связан с лечением основной психической патологии. Безусловно, состояние когнитивных процессов при психозах, депрессивных состояниях, тревоге требует коррекции, которая прежде всего ассоциирована с лечением основного заболевания. Коррекция основных симптомов патологии сказывается и на проявлениях когнитивного функционирования. Однако если речь идет о собственно мнемотропных способностях мозга, их активность, вероятно, во многом ассоциирована с генетическими факторами, контролирующими функционирование отдельных составляющих этой функции мозга. В свете этого активация данной функции вряд ли возможна сверх предполагаемой генетической планки.

Большинство доклинических исследований в области понимания механизмов развития памяти выполнено в экспериментах на «нормальных» животных, а экстраполяция результатов подобных исследований на клинику весьма затруднительна. Также крайне

сложно оценить клиническую эффективность отдельных средств, улучшающих мнестические процессы при конкретно взятых нарушениях, поскольку наиболее отчетливо проследить механизм влияния на функцию мозга можно в момент какой-либо ее динамики в ходе либо снижения, либо развития (в том и другом случае — гериатрия и педиатрия, клинические исследования ограничены рамками известных факторов).

Тем не менее данные доклинических исследований в сочетании с опытом применения препаратов, улучшающих функционирование мозга, показывают перспективы разработки средств подобного действия. Сейчас коррекция функций, особенно в пожилом возрасте в связи с увеличением общей продолжительности жизни, наряду с медицинскими аспектами имеет отчетливую социальную окраску, что предопределяет перспективы проведения исследований.

Состояние нейрофизиологических процессов, определяющих формирование ноотропных свойств препаратов, имеет в своей основе очень много факторов критического развития, связанных с механизмом формирования патологических нарушений. Здесь может быть отчетлив нейрометаболический компонент, который включает состояние гомеостатических, реологических показателей крови и сосудистых реакций. Собственно процессы нейрофизиологического функционирования и состояние мнемотропных процессов мозга связаны с механизмами восприятия поступающей информации, ее обработкой. Эти процессы тесно связаны с выраженностью и качеством эмоционального фона, на котором происходит обработка поступающей информации, общим тонусом активности нервных процессов, механизмами фиксации выработанного навыка на уровне нейрофизиологической активности отдельных нейронов, качеством работы клеток в популяциях малых групп и характером координационных межцентральных взаимодействий.

Представляется, что наиболее удачное классифицирование средств, улучшающих когнитивное функционирование, может быть основано на их нейрофизиологическом механизме действия:

- средства, взаимодействующие с медиаторными системами;
- нейрометаболические стимуляторы;
- неспецифические модуляторы когнитивных функций;
- препараты, обладающие нейропротективной активностью.

Клинико-фармакологические характеристики действия препаратов, улучшающих когнитивные функции, представлены на **рис. 2.9**.

К препаратам, взаимодействующим с нейромедиаторными системами мозга и вызывающими за счет этого улучшение когнитивных способностей, следует отнести средства, потенцирующие эффекты холинергической передачи и взаимодействующие с моноаминергическими системами.

К нейрометаболическим стимуляторам относят классические производные пирролидонов (пирацетам и его аналоги), модуляторы активности ГАМК-эргической системы, средства, обладающие гормональной активностью.

Препараты с нейропротективными свойствами включают антагонисты ВАК-эргических систем, а также препараты, подавляющие активность реакций окислительного стресса.

В группу средств с неспецифическим действием следует отнести вазотропные, улучшающие реологические свойства крови, витамины, аминокислоты, нейропептиды и т.п.

Поскольку основу когнитивных нарушений, помимо механизмов сенсорного восприятия, составляют мнестические факторы, то, не касаясь сенсорных механизмов организации когнитивных способностей на первичных этапах реализации функции, особое внимание следует уделить пластическим механизмам мозга, определяющим мнемотропную активность. В формировании этих механизмов в соответствии с гипотетическими представлениями развития мнестических функций нейрофизиологи выделяют следующие этапы.

Кратковременная (нестабильная) память. В механизмах ее развития кри-

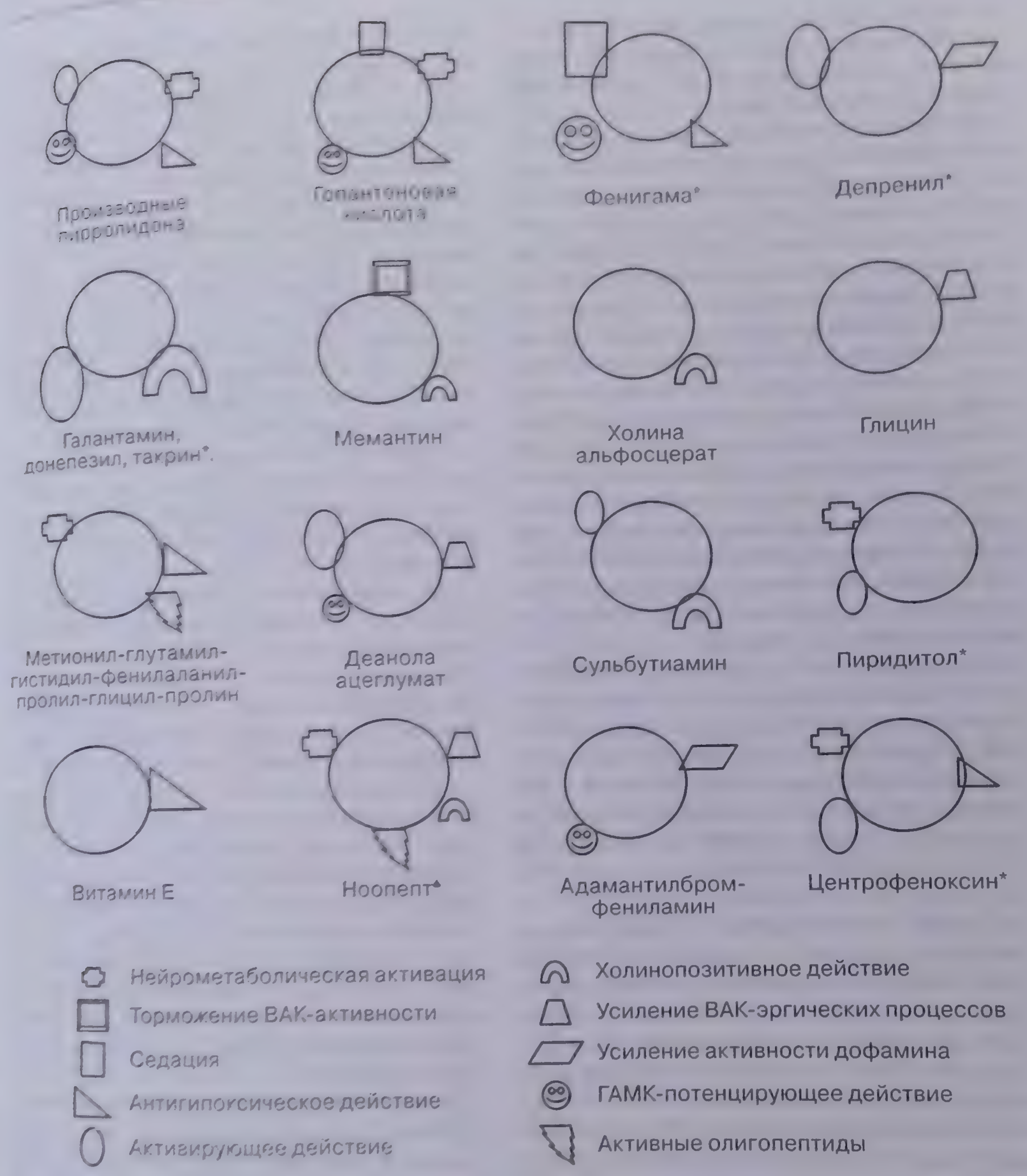


Рис. 2.9. Фармакологические эффекты средств, улучшающих когнитивное функционирование

тическая роль принадлежит электрофизиологическим процессам, связанным с формированием участков повышенной активности клеток и их способностью к достаточно временному функционированию (миллисекунды). В развитии этих процессов важную роль отводят таким феноменам, как длительная постсинаптическая потенциация сигнала, суть которой состоит в том, что нейроны ассоциируются в малые нейрональные сети, и в течение продолжительного времени (в сравнении с нормальным функционированием) сигналы возбуждения циркулируют в замк-

нутых сетях (феномен реверберации). Длительность существования очагов подобного возбуждения может составлять минуты, а иногда и часы.

Наиболее изучены механизмы деятельности клеток в гиппокампальной извилине, которую исторически рассматривают как локальный субстрат развития мнемотропных реакций. В той же структуре реализуются и механизмы противоположного эффекта, связанные с развитием длительной депрессии, им отводят функцию затирания мнестического следа. В качестве реализующих механизмов рассматривают конформационные перестройки макромолекул синаптических мембран, опосредующих регуляцию электрической активности нейронов. Перемещение ионов и/или кратковременные метаболические сдвиги во время синаптической активности приводят к изменению эффективности синаптической передачи, длящейся миллисекунды и секунды.

Сенсорная память человека не зависит от его воли и не может быть подвергнута сознательному контролю, что предполагает одновременную многоканальную фиксацию возбуждающих входов с различных сенсорных систем. Длительность хранения следов в сенсорной памяти не превышает 500 мс, стирание следа осуществляется за 150 мс.

На этих этапах максимальное амнезирующие действие оказывают электрошоковое воздействие и черепно-мозговая травма, потенциально опасными могут быть противосудорожные/противоэпилептические препараты с выраженной синаптотропной активностью.

Промежуточная память (выделяется некоторыми исследователями как этап консолидации энграммы памяти). Вероятно, эта стадия может иметь критическое значение в развитии мнемотропной функции вообще. Здесь уже значительно сложнее определить механизмы, которые имеют отношение к ее реализации. Наряду с циркуляцией импульсов в нейронах малых групп формируются метаболические изменения с включением систем вторичных посредников и началом активации генов, фиксирующих функциональное состояние активности таких нейрональных процессов.

Полагают, что формирование энграммы связано с образованием констелляций специфических нейрональных сетей с однородной пространственно-временной характеристикой импульсов нейронов, отвечающих на специфическое сенсорное возбуждение. В данном случае речь не идет о морфологической локализации энграммы (в местах, ответственных за восприятие); следы памяти, по всей видимости, формируются в разных зонах мозга, распространяясь после первичного получения сенсорной информации.

Амнезирующими эффектами обладают средства, потенцирующие, тормозящие процессы в мозге, снижающие активность холинергических систем и блокаторы синтеза белков.

Долговременная память. В отличие от предшествующих, долговременная память представляет собой новую внутримозговую функциональную структуру, базирующуюся на изменениях в мембранах нейронов и сформированных межнейронных связях. При этом ее важнейшая характеристика — способность мозга к быстрому извлечению памятного следа. Это в большей мере синтетический этап образования субстратов фиксации метаболических изменений на уровне рибонуклеиновой кислоты (РНК) и синтеза сигнальных молекул, определяющих в будущем извлечение энграммы памяти, а также инициацию электрических изменений, опосредующих выполнение выработанного навыка.

Результаты экспериментальных исследований показывают, что среди субстратов нервной ткани только нуклеиновые кислоты [дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) и РНК], белки и их комплексы с сахарами и липидами можно рассматривать в роли кандидатов на молекулы памяти, поскольку они в большей степени удовлетворяют требованиям, предъявляемым к химической кодировке большого объема информации. РНК-зависимый синтез белков является условием (хотя, возможно, и не единственным) консолидации и хранения энграмм памяти. Объем

РНК в нейронах мозга при фиксации памятного следа всегда увеличивается.

В отдельных работах сообщают об образовании фактора переноса навыка, к последним, например, причисляют полипептид скотофобин. В то же время данные об образовании подобных соединений неоднозначны, поскольку уточнение механизма действия этого пептида, как и других факторов переноса информации, показало их неспецифическую активирующую активность. Тем не менее исследование действия ингибиторов белков на состояние мнестических способностей формирует единую точку зрения, указывающую на важную роль системы «РНК–белок» в обеспечении мнестических способностей человека и животных. Долговременная память предполагает наличие устойчивых структурных изменений нейронов, касающихся морфологии синаптического аппарата.

Амнезируют на этом этапе ингибиторы синтеза белков. В многочисленных исследованиях было показано, что колхицин*, хлорамфеникол и пуромицин* вызывают нарушение формирования мнестического следа.

При рассмотрении качества и динамики течения пластических процессов мозга в соответствии с изучением действия ноотропных средств нельзя оставить без внимания модулирующие свойства препаратов, определяющие нейропротективные механизмы их действия.

Многие процессы, описанные выше, реализуются при непосредственном участии ВАК-эргических систем. Доказано, что активация глумат- и аспартатергических функций, с одной стороны, является необходимым условием их реализации, а с другой — может иметь критическое отношение к инициации нейродегенеративных изменений мозговой ткани, что ухудшает эти способности.

Выше было сказано о том, что усиление синаптического давления на нейроны со стороны глутаматергических проекций, кроме быстрого изменения химиоуправляемых каналов за счет взаимодействия с AMPA-рецепторами и рецепторами глутамат-N-метил-D-аспарагиновой кислоты (НМДА), увеличивает суммарный возбуждающий постсинаптический потенциал (ВПСП), способствуя генерации потенциала действия, облегчая обработку (компараторная функция) информации (не всегда специфической) и проведение сигналов в нейрональных сетях, оказывая общее тонизирующее действие на системы нейронов (ментальный тонус).

С этими влияниями также связаны долговременные изменения функциональной активности нейронов, развивающиеся через активацию НМДА и метаболотропных рецепторов. Роль активации этих подтипов рецепторов при избыточной стимуляции со стороны специфического входа определяет запуск процессов нейродегенеративных процессов (апоптоз — запрограммированная гибель). Считают, что ключевой механизм апоптоза — увеличение внутриклеточной концентрации ионизированного кальция, который как проникает через ассоциированный НМДА-канал снаружи клетки, так и выбрасывается из внутриклеточных органелл (эндоплазматический ретикулум) в цитоплазму нейронов, вызывая активацию систем вторичных посредников после стимуляции метаболотропных рецепторов. С другой стороны, то же усиление синаптического давления на нейроны со стороны возбуждающих проекций может сопровождаться истощением механизмов энергообеспечения нейронов и снижением эффективной деятельности специфических насосов, восстанавливающих градиент ионной концентрации по границе мембраны. Истощение активности фермента, расщепляющего аденозинтрифосфат (АТФ), — АТФазы — сопровождается неправильным перераспределением ионов. Накопление натрия в цитоплазме и развитие внутриклеточного отека в конечном итоге приводят к некротическому поражению. Осмотическая дегенерация возникает при выраженной гипоксии, травмах, интоксикациях препаратами, вызывающими избыточную функциональную активность чувствительных нейронов.

Гипоксические состояния малой мощности (хроническая гипоксия) могут провоцировать механизмы перекисного

окисления мембран нейронов, вероятно, извращая их чувствительность к эндогенным лигандам, в том числе и за счет модификации белков рецепторов. Однако подобный механизм развития центральных поражений вряд ли можно соотносить с развитием специфических морфологических изменений, формирующихся при психической патологии, поскольку при этом наиболее вероятны диффузные изменения, происходящие в организме при различных гипоксических состояниях, вызванных общей нехваткой кислорода, сосудистой патологией, изменением реологических свойств крови и т. п. Предположить, что указанные субпороговые диффузные изменения окислительного статуса могут вызвать локальную недостаточность при психической патологии, весьма сложно.

С пластическими функциями мозга тесно связаны нейротрофические процессы, опосредующие включение вторичных посредников, последующий этап синтеза нейротрофических факторов и активацию процессов синапто- и нейрогенеза. Перспективные разработки фармацевтических компаний главным образом сосредоточены на препаратах, меняющих активность систем вторичных посредников функций цАМФ и зависимых ферментных систем. Среди препаратов подобного типа действия интерес вызывают средства противоположного действия, вызывающие амнестические эффекты. Их активность рассматривают с точки зрения перспектив специфической коррекции посттравматического стрессового расстройства.

С активацией нейротрофических факторов, вызывающих изменение соответствующих метаболических процессов, связано действие антидепрессивных препаратов, которые в структуре своей психотропной активности могут нести компонент ноотропного действия, обусловленный стимуляцией нейроростовых факторов.

Благодаря известным успехам нейробиологии в области изучения механизмов пластических функций мозга можно заключить, что ноотропные эффекты определяются в структуре действия различных психотропных препаратов. Эффекты классических ноотропов нейрометаболического типа действия реализуются так же, как у антипсихотиков и антидепрессантов — через латентный период, необходимый для перестройки нейрометаболических процессов. Эффекты препаратов, непосредственно взаимодействующих с синаптическими окончаниями, будут проявляться сравнительно раньше. Особенно это будет характерно для средств, обладающих прямой стимулирующей активностью в отношении холинергических систем мозга (при сохранности функций холинергических нейронов, поскольку в клинической практике, как правило, применяют средства непрямого действия — ингибиторы ацетилхолинестеразы и активаторы синтеза ацетилхолина). Также это характерно для группы стимуляторов, усиливающих активность преимущественно катехоламинергической системы. Все препараты, имеющие в спектре своей активности психостимулирующий радикал, могут быть эффективны на этапе кратковременной стимуляции когнитивных процессов. В то же время применение антиоксидантов/антигипоксантов, так же как других препаратов, повышающих неспецифический ответ (нейропротекторов, активаторов синтеза белка, витаминов, вазотропных лекарственных средств и пр.), может быть реализовано постепенно после продолжительных курсов регулярного их использования. Широкий спектр потенциального применения ноотропных средств при различных нарушениях когнитивных, мнестических, мыслительных функций, возникающих практически при любых заболеваниях ЦНС, позволяет рассматривать препараты этой группы как один из наиболее часто адъювантно применяемых классов психотропных препаратов.

Известные ограничения использования этих средств определяются наличием у них неспецифических эффектов, связанных с клиническими эффектами активации/седации, а также с особенностями воздействия на патогенез отдельных нозологических форм заболеваний с учетом общей продолжительности терапии.

Фармакокинетические аспекты рационального использования психотропных препаратов

Адекватность проводимой лекарственной терапии приобретает важнейшее значение, учитывая богатый набор современных препаратов. Не вызывает никаких сомнений, что в любой медицинской специальности вопрос правильного выбора препарата стоит достаточно остро. Адекватность применения лекарственных средств определяется действиями врача в соответствии с двумя направлениями, влияющими на потенциальную эффективность терапии: фармакодинамикой и фармакокинетикой. В психиатрии соблюдение общих правил фармакокинетики направлено на достижение терапевтических концентраций препаратов в плазме крови, а фармакодинамики — на выбор препарата в соответствии с механизмом его действия и нарушениями нейрохимической активности ЦНС. Только в последнее время аспекты, связанные с соблюдением общих принципов фармакокинетики, в психиатрии стали рассматривать на страницах научной печати.

Известно, что химическая структура, определяющая химико-физические свойства всех без исключения психотропных средств, всегда должна удовлетворять главному критерию психотропности — растворимости в липоидах. Последнее прямо связано со степенью проникновения препаратов в ЦНС через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и характеристиками, определяющими распределение препаратов в организме. Следует заметить, что понятие ГЭБ предполагает наличие не статичного образования, а функционально активной системы, адекватная работа которой зависит от состояния организма и динамичной способности к модуляции нормального течения физиологических процессов (в соответствии с организацией систем положительной и обратной регуляции). К примеру, хорошо известно, что проницаемость ГЭБ резко повышается при судорогах, артериальной гипертензии, аллергических и инфекционных повреждениях, по минованию которых статус-кво часто восстанавливается. Кроме того, хорошо известно, что введение гиперосмолярных растворов (таких как 40% декстроза, натрия тиосульфат, магния сульфат и т.п.) может провоцировать легкое проникновение веществ через ГЭБ. Также известно, что в мозгу есть области высокой проницаемости ГЭБ для физиологически активных веществ. Наличие таких точек (гипофизарная и эпифизарная области, область *camera postrema*, преоптическая впадина) необходимо для нормального функционирования, нервно-гуморальных и защитных реакций (адекватное функционирование биологических обратных связей с периферией). По этой причине говорить о том, что вещество совсем не способно проникать через ГЭБ, можно весьма условно, поскольку небольшое его количество все-таки способно попадать в мозговую ткань и оказывать соответствующее действие, даже при условии весьма жестких ограничений. Следует также помнить о том, что введение препаратов интраназально и в конъюнктивальный мешок также предполагает быстрое проникновение препарата в мозг по периневральным оболочкам.

Один из важных параметров, характеризующих фармакокинетику препаратов, — кажущийся объем распределения, который показывает гипотетический объем жидкости, в котором распределяется внутривенно введенная доза препарата так, чтобы создавшаяся в конце его введения концентрация была равна определяемой в плазме крови. Поскольку все препараты, о которых идет речь в данной работе, высокорастворимы в липоидах, то, как правило, все они имеют в отличие от препаратов периферического действия очень большой объем распределения и в известной мере «растворяются» равномерно во всех липоидных структурах, иными словами, идет почти равномерное насыщение всех тканей организма. Для сравнения, объем распределения амитриптилина, нортриптилина* и галоперидола — 20, 21 и 23 л/кг,

а у дигитоксина*, пропранолола, окспренолола* — 0,5, 4 и 6 л/кг. В целом считают, что чем больше объем распределения, тем выше проникновение препарата в различные ткани организма и тем труднее последнему от него освободиться, даже в случае применения таких методов, как форсированный диурез или почечный диализ. Тем не менее следует заметить, что некоторые препараты и необходимые для нормальной работы мозга эндогенные вещества способны проникать через ГЭБ активным способом — посредством специфических транспортных систем, доставляющих их в мозговую ткань (витамины, гормоны).

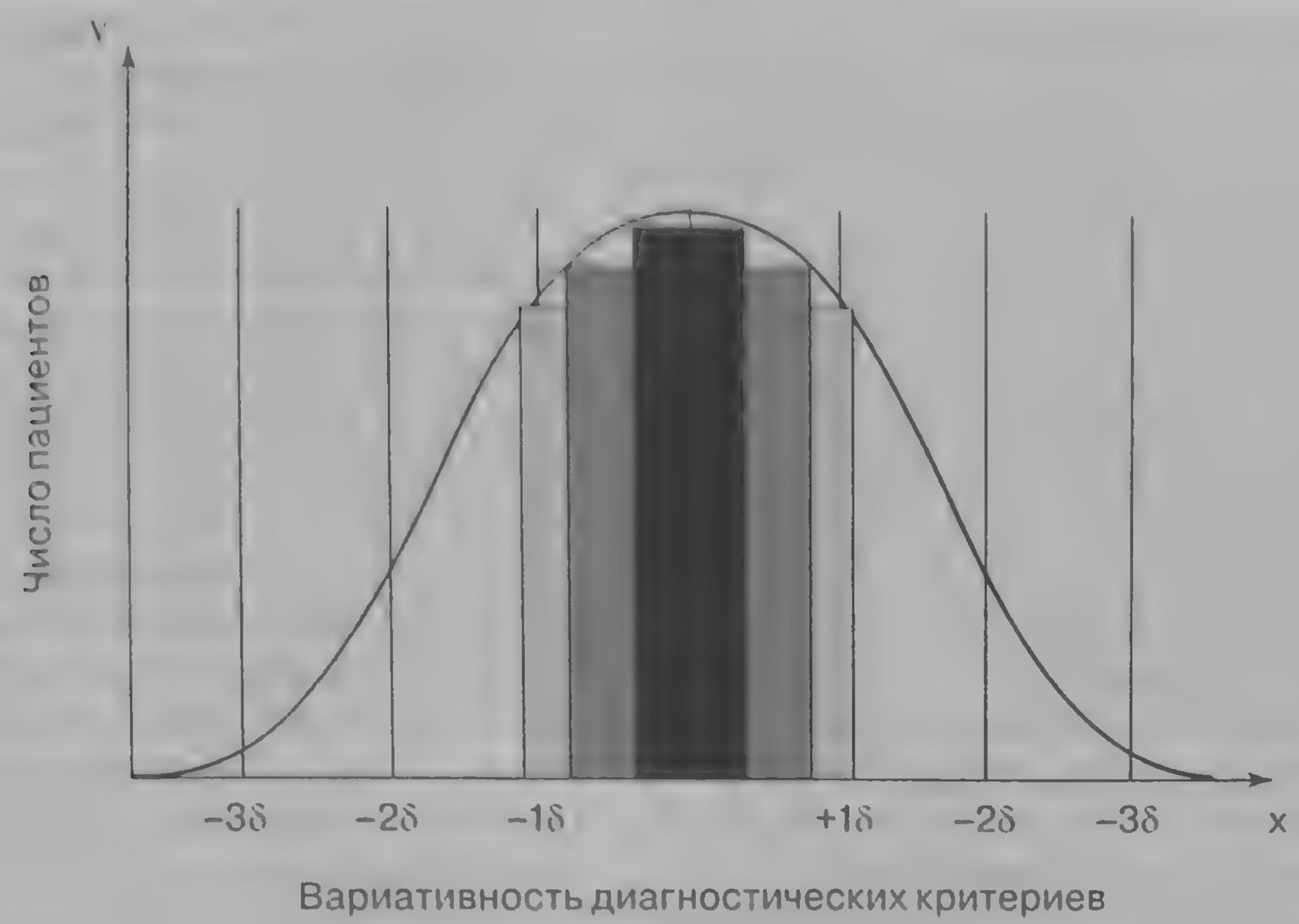
Понятно, что активная терапевтическая концентрация лекарственных веществ в плазме крови и мозге при условии хорошей растворимости в липидах зависит прежде всего от введенной дозы, а постоянство концентрации определяется скоростью элиминации препаратов из организма.

При рассмотрении изложенных выше механизмов развития психотропных эффектов препаратов становится очевидно, что только малая часть препаратов оказывает дозозависимый специфический эффект при изменении их концентрации в плазме крови. К таким средствам относятся противоэпилептические и противосудорожные препараты, снотворные средства, но, к сожалению, подобным эффектом не обладают основные психотропные классы — антидепрессанты и антипсихотики (как типичные, так и атипичные представители последнего поколения). Если отсутствие подобной зависимости было отмечено в специальных исследованиях, то дополнительным косвенным свидетельством верности подобного заключения служит тот факт, что терапевтический эффект при назначении этих препаратов развивается через 2–6 нед. Когда же речь идет о столь продолжительном периоде терапевтического бездействия препаратов, можно предположить, что для развития психотропного действия необходимы определенные перестройки нейрохимических систем мозга, связанные с изменением содержания медиаторов и/или количества определенных рецепторов для них в структурах мозга.

Принимая во внимание сказанное выше, для эффективного оказания терапевтического пособия адекватность выбора доз приобретает очень большое значение. Хорошо известна декларируемая тенденция, призывающая к использованию минимальных доз препаратов с их постепенным наращиванием. С уже рассмотренных фармакодинамических позиций развития действия психотропных препаратов подобная тактика вызывает определенные сомнения. Кроме того, минимальные терапевтические дозы в острой фазе терапии, по всей видимости, далеко не всегда могут обеспечивать концентрацию препарата, необходимую для дальнейшего однонаправленного развития лекарственного метаболизма при изменении дозы.

Выраженность силы инициального «лекарственного толчка», ведущая к запуску лекарственной перестройки химических процессов в ЦНС, имеет на первых этапах терапии важнейшее значение. По этой причине дозы, которые можно считать адекватными для начала лечения, не должны быть меньше среднетерапевтических исходя из рекомендуемого производителем диапазона. Применение низких доз нелинейно снижает число респондеров к данному препарату. Исходя из того, что в целом около трети пациентов изначально уже оказываются нечувствительными к действию психотропных средств, неоправданно низкие дозы еще больше уменьшают число респондеров среди оставшихся 70% из тех, что потенциально должны ответить на адекватно выбранный лекарственный препарат в максимальной дозе **(рис. 2.10)**. Конечно, данное положение в полной мере справедливо, когда клинические случаи укладываются в рамки чистых нозологических форм, но представляется, что и в пограничных ситуациях ориентация на минимальные дозы не может служить лучшей стратегией.

На графике плотности нормального распределения в соответствии с правилом трех сигм отражено количество больных (ось Y), соответствующих критериям



δ — критерии соответствия диагнозу

Рис. 2.10. Гипотетическое количество первичных пациентов, отвечающих на терапию в зависимости от дозы

диагностики (ось X), где площади фигур с разной штриховкой показывают популяцию пациентов, чувствительных к максимальным (вся выделенная площадь) и минимальным (сплошная заливка в центре) дозам. За пределами очерченной области располагаются пациенты, изначально не чувствительные к действию психотропных препаратов.

Безусловно, активная концентрация психотропного препарата в плазме крови определяется тем количеством препарата, которое поступает в организм, и той его частью, что элиминируется за тот же промежуток времени. Если между этими двумя процессами устанавливается баланс, то говорят о равновесной концентрации вещества в плазме крови. Если в начальной фазе лечения высокие концентрации препарата, возникающие сразу после введения, имеют значение в развитии клинически желаемых побочных эффектов (что может определять кратность назначения), то с течением времени роль этих эффектов снижается, и значение приобретает только ожидаемая специфическая активность. Скорость наращивания дозы и кратность введения препарата на первых этапах терапии связаны в основном с достижением неспецифических эффектов. Однако следует заметить, что медленное повышение дозы, приводящее к формированию равновесной концентрации на каждом отдельном этапе повышения, скорее всего, не будет способствовать оптимизации фармакотерапевтической стратегии. Поскольку установление равновесной концентрации можно рассматривать как начальный этап формирования лекарственного метаболизма, и если при этом фармакодинамические характеристики препарата различаются на каждом этапе титрования дозы (по неспецифическим эффектам), то говорить о преемственности формирования лекарственного гомеостаза в связи с дальнейшей эскалацией дозы не приходится.

В психиатрии известны не только сложные аспекты, связанные со скоростью наращивания суточных доз лекарственных средств, но и стратегия отмены препаратов, а также тактика снижения дозы. Для оценки прогнозирования изменений терапевтического эффекта

и потенциальных реакций, связанных с уменьшением доз препаратов, может быть применен почти точный расчет снижения равновесной концентрации путем вариации вводимой дозы.

Известно, что 5-кратный период полувыведения (некоторые специалисты говорят о 7-кратном периоде) — характеристика, которая отражает время, необходимое для создания равновесной концентрации. Поскольку эта величина отражает и время полной элиминации препарата, при снижении дозы препарата новая «сниженная» равновесная концентрация будет устанавливаться через тот же временной период 5-кратного полувыведения. Причем здесь следует подчеркнуть, что установление через 5 периодов полувыведения стабильной концентрации препарата еще вовсе не означает, что и сам нейрохимический метаболизм сразу перейдет на новый уровень функционирования.

Выше было сказано о том, что прямой связи между изменением концентрации препарата в плазме крови и развитием специфических эффектов нет. Это служит косвенным свидетельством того, что и при снижении концентрации препарата, если и происходят качественные изменения нейрохимических процессов, то они, скорее всего, будут проявляться также в более отдаленном временном периоде относительно нового уровня достигнутой равновесной концентрации. Однако если проведение фармакотерапевтического пособия было выполнено неадекватно (эффект стабилизации не достигнут), обострение психического нарушения последует в самое ближайшее время вслед за периодом снижения дозы. Следует заметить, что изменение психического статуса больных, наступившее еще до формирования равновесной концентрации препарата в крови на новом уровне, следует рассматривать так же, как и в периоде наращивания дозы — как неспецифическое и связанное непосредственно с текущей динамикой изменения концентрации препарата.

Таким образом, оценку влияния дозы препарата на развитие специфического действия в случае ее снижения следует реально учитывать через 5–10 дней после коррекции. Если при наращивании дозы быстро появляются побочные эффекты, тогда как терапевтические отставлены во времени, необходимом для формирования лекарственного метаболизма, то при снижении дозы адекватно подобранного препарата выраженность побочных эффектов может только снижаться с сохранением специфического эффекта.

С учетом динамики зависимости «доза–эффект», определяющей наступление специфических и неспецифических ответов при назначении психотропных препаратов, значительные перспективы в оптимизации процессов фармакотерапии принадлежат высокотехнологичным разработкам создания лекарственных форм. Для психиатрии это направление может быть очень актуальным в плане создания лекарственных форм препаратов, пригодных для решения проблем комплаентности при проведении поддерживающей терапии.

Считают, что определение концентрации лекарственного препарата в плазме крови имеет большое значение, поскольку может отражать содержание активного вещества, в том числе и в мозговой ткани, а от этого зависит качество действия препарата — терапевтическое или токсическое. Однако применительно к психофармакологии данное положение в большей степени может отражать риск развития периферических побочных эффектов препаратов, а не психотропную активность. Это подтверждается тем, что для таких классов психотропных средств, как антидепрессанты и антипсихотики, не показано наличие прямой и абсолютной зависимости «доза–выраженность психотропного эффекта». Вероятно, подобная ситуация возникает и при назначении анксиолитиков небензодиазепинового ряда, ноотропных средств (исключение составляют содержащие литий препараты, для которых четко очерчен «терапевтический коридор», но и в этом случае эффект развивается постепенно). Данный факт связан с особенностями действия психотропных препаратов

на эндогенные нейрохимические системы, через которые реализуется их действие при первичных и долговременных нейрохимических перестройках гомеостаза. Особенности механизма действия психотропных препаратов обусловлены, с одной стороны, сформированностью функциональных изменений соответствующих нейрохимических систем при патологии (их способностью реагировать/меняться под действием психотропного средства), а с другой — селективностью/специфичностью и силой действия препарата (потентность и концентрация) в точке-мишени.

В основном в психиатрии используют пероральный путь введения препаратов, в экстренных случаях — внутримышечный, крайне редко в ургентных ситуациях — внутривенный. При приеме препаратов внутрь они могут подвергаться ряду превращений, что связано с вариабельностью фармакокинетических процессов и реализацией клинических эффектов. Изменения фармакокинетики обусловлены скоростью высвобождения действующего вещества из лекарственной формы. Известные факторы, такие как водородный показатель (pH) отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), взаимодействие с компонентами пищи, уровень кровоснабжения кишечника, активность работы транспортных систем переносчиков ксенобиотиков, — все это может существенно сказываться на изменении рабочих концентраций препаратов в плазме крови. Всасывание лекарств происходит в основном в двенадцатиперстной кишке и в верхних отделах тонкой кишки. Некоторые препараты начинают всасываться уже в ротовой полости, что послужило причиной разработки лекарственных форм в виде буккальных пластинок и сублингвальных таблеток (при этом пути введения исключается метаболический путь пресистемной элиминации первого прохождения через печень, ту же фармакокинетику отмечают и при введении лекарственных форм в прямую кишку).

Динамику изменения концентрации препарата в организме отражает наиболее известный показатель, характеризующий этот процесс, — **период полувыведения** лекарства из плазмы крови (или время полужизни препарата). Обычно считают, что при нормальной работе органов, отвечающих за выведение ксенобиотиков, вещество удаляется из организма полностью за 5 периодов его полувыведения. Как правило, для подавляющего большинства психотропных средств этот показатель существенно выше, чем для препаратов других групп, применяемых в иных областях медицины, где используют средства с менее жесткими требованиями в отношении их проникновения через гистогематические барьеры. Если считать, что для психотропных препаратов период полувыведения практически всегда превышает 12 ч, то кратность введения этих средств не должна быть выше 2–3 раз/сут, а в большинстве случаев бывает достаточно и однократного назначения препаратов.

Время полужизни, или период полувыведения, препарата отличается от другого показателя — полупериода биологической активности, который отражает физиологическое или терапевтическое действие вещества. ИМАО I поколения, например, блокировали активность фермента до 2 нед, в то время как сами вещества «исчезали» из организма через часы и дни. Также этот показатель приобретает значение, когда лекарственный препарат образует активные метаболиты с тем же спектром специфического действия, что и основной «материнский» продукт (флуоксетин, производные бензодиазепина). С появлением активных и пассивных (неактивных) метаболитов связан один из этапов элиминации (освобождения организма от ксенобиотика) — биотрансформация. Эта фаза метаболических превращений присутствует и в тех случаях, когда препарат вводят внутримышечно или подкожно. Меньшее значение это имеет при внутривенном введении.

Процессам биотрансформации, связанным с активностью системы изоферментов цитохрома P450, в настоящее время уделяют большое внимание в связи с поиском генетически детерминированных характеристик активности отдельных

изоферментов. Известно, что параметры активности ферментов у отдельных людей могут быть таковы, что в плазме крови при назначении препарата его активная концентрация может в принципе не создаваться.

Кроме того, на этапе первичной биотрансформации наряду с инактивацией препаратов образуются его метаболиты, которые способны сразу выводиться через почки и кишечник, но могут образовываться формы, задерживающиеся в организме, и их активность иногда не уступает биологическому действию основного вещества. Кроме того, с этапом биотрансформации связано понятие «пролекарство», которое подразумевает, что попавший в организм неактивный продукт в результате взаимодействия с ферментами превращается в активную форму, которая оказывает биологическое действие. К пролекраствам можно отнести такие известные препараты, как бензобарбитал и примидон (активный метаболит — фенобарбитал), а также бупропион и отчасти флуоксетин, в ходе метаболизма которых образуются активные метаболиты.

Разделяют два этапа биотрансформации ксенобиотиков: упомянутый выше окислительный и синтетический. В ходе второго этапа в результате различных реакций связывания с эндогенными субстратами образуются водорастворимые соединения, конечные продукты метаболизма, которые подвергаются процессам системной элиминации. Наиболее активные ткани, в которых протекают реакции окислительной биотрансформации, — печень, кишечник, легкие и (в меньшей степени) почки.

На этапе биотрансформации возможно изменение параметров фармакокинетики основного препарата, если он является самоиндуктором ферментов или вводится в комбинации с другим сопутствующим средством. Особенного внимания заслуживают комбинации препаратов, в составе которых присутствуют индукторы (этанол, фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин, примидон, дифенгидрамин) и ингибиторы (СИОЗС, пиридитол*, циметидин) печеночных ферментов.

С активностью окислительных реакции связывают роль изоферментов системы цитохромов Р450. Максимальную концентрацию этих ферментов определяют в печени, хотя, как уже было сказано, они представлены и в других органах, включая головной мозг. Иногда эти ферменты обозначают как монооксигеназы, поскольку их ключевая роль состоит в окислении субстратов. Всего выделено около 1000 изоферментов, которые разделяются на семейства. Многие из этих изоферментов имеют перекрестную субстратную специфичность, а окисление отдельных веществ последовательно протекает при участии реакций с включением различных подсемейств изоферментов. Одни и те же вещества могут быть как ингибиторами одного вида изоферментов, так и индукторами другого вида. Это определяет известную трудность прогнозируемого взаимодействия между препаратами при проведении комбинированной терапии.

Также с активностью этих процессов связано понятие биодоступности, показатель которой выражается обычно в процентах и отражает попадающую в системный кровоток часть активного вещества, оставшегося после первого прохождения через печень. Уже на этом этапе могут появляться вещества, образующиеся в процессе метаболизма препарата и обладающие весьма активными биологическими свойствами. Они способны вызывать не только терапевтическое, но и токсическое, онкогенное, тератогенное и другие действия. Общее число метаболитов, образовавшихся в процессе первичной биотрансформации, уменьшает количество активного вещества именно на ту часть, которая на них приходится.

Некоторые средства, имея относительно короткий период полужизни, могут образовывать длительно живущие активные метаболиты, появление которых в плазме крови может предполагать развитие кумулятивных эффектов. Вышеупомянутый известный препарат из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина — флуоксетин (время полужизни 50–70 ч) — в процессе метаболических

превращений образует активный длительно живущий метаболит (время полужизни — 160–360 ч), близкий по спектру психотропной активности самому препарату. Данный факт можно рассматривать в зависимости от клинической ситуации как положительно, так и негативно.

Вторую фазу биотрансформации определяют как синтетический этап. Он протекает при участии глюкуронилтрансфераз, которые связывают окисленные продукты с остатками глюкуроновой кислоты, превращая их в полярные соединения, экскретируемые с мочой. Ацетилирование с участием ацетилтрансферазы также входит в реакции второго этапа биотрансформации ксенобиотиков с образованием продуктов, пригодных для процессов экскреции. И наконец при реакциях с участием фермента глутатионтрансферазы формируются цистеиновые конъюгаты (тиостеразы, соединения с остатками тиоловых групп, подвергающиеся экскреции).

Выведение лекарственных средств осуществляется печенью и почками. Процесс экскреции препаратов в почках, так же как и любых других веществ, включает 3 этапа: фильтрацию, секрецию и реабсорбцию. В ходе фильтрации в первичную мочу попадают вещества с молекулярной массой не выше 70 кДа, находящиеся в свободной фракции. В большинстве случаев в процессы активной фильтрации включаются специфические энергозависимые и насыщаемые транспортеры — переносчики молекул через клеточные мембраны. В проксимальных извитых канальцах идут процессы секреции и реабсорбции, которым в большей степени подвержены липидорастворимые препараты. Один из факторов, значительно определяющих активность реабсорбции, — pH мочи, меняющий скорость выведения слабых солей и оснований.

Некоторые препараты, попадающие в печень и выделяющиеся в неизмененном виде с желчью, могут повторно подвергаться всасыванию, попадая в системный кровоток, систему портальной вены и вновь в желчь, многократно повторяя этот цикл. Они способны длительно присутствовать в организме в небольших концентрациях (хлорпромазин, хлоралгидрат*, фенитоин, трициклические антидепрессанты).

Общая эффективность всех систем, принимающих участие в удалении препарата из организма, характеризуется величиной клиренса, отражающего высвобождение вещества за единицу времени. Выделяют величины почечного и печеночного клиренса, характеризующие эффективность отдельно взятой экскреторной системы в каждом конкретном случае.

На продолжительность нахождения активного вещества в организме оказывает влияние его способность связываться с белками плазмы крови. Так же как и в случае с проникновением через гистогематические барьеры, психотропные препараты, как правило, в значительно большей степени, чем иные средства, связываются с белками плазмы крови (альбумины, кислый α_1-гликопротеид). Поскольку связанная фракция препарата рассматривается как своеобразное депо, из которого активное вещество постепенно поступает в плазму крови, то, как и в вышеописанных ситуациях, освобождение организма от психотропного средства происходит с бóльшим временным периодом, чем элиминация от другого препарата, менее связанного с белковой фракцией.

К сожалению, в справочных изданиях по психофармакологии никогда не появится гипотетический показатель, способный отразить эквипотенциальность действия аналогов одного препарата (так называемых дженериков). Любому врачу хорошо известны различия в развитии биологического действия препаратов разных фирм-производителей, несущих одно активное вещество, например диазепам. Несмотря на тот факт, что все эти препараты содержат диазепам, спектр их активности разнится практически от выраженного снотворного до легкого седативного, при этом, естественно, сглаживаются выраженность и скорость наступления анксиолитического действия, свойственного этому препарату. У практикующих врачей иногда даже формируется ощущение, что такие препараты обладают разным

спектром психотропной активности, несмотря на то что действующее вещество везде одно и тоже. Подобные различия в клиническом действии дженерических препаратов обусловлены тем, что фирмы-производители используют разные наполнители (нейтральные вещества), необходимые для приготовления лекарственной формы. Скорее всего, с этой же причиной связаны и вариации в величине некоторых фармакокинетических параметров, определяющие концентрацию активного вещества в плазме крови и ткани-мишени (различия отдельных показателей фармакокинетики среди дженериков могут достигать 40%).

Все фармакологические процессы, лежащие в основе формирования биологического ответа, имеют некое максимальное значение, за пределами которого нет прироста регистрируемой реакции. По ее достижении дальнейшее увеличение концентрации препарата в плазме крови не ведет к усилению эффекта. Зависимость между концентрацией препарата в органе-мишени не всегда характеризуется прямой зависимостью «доза–эффект». Доза препарата, отражающая наступление эффекта в 50% случаев (вызывающая необходимый эффект у половины животных, получивших препарат), определяется как **среднеэффективная** (ED_{50}). При проведении доклинических исследований часто устанавливают терапевтический индекс, который отражает отношение дозы, вызывающей гибель половины животных, или **полулетальной дозы** (LD_{50}), к ED_{50}. В клинических условиях иногда используют отношение дозы, вызывающей развитие побочного эффекта, к эффективной дозе, определяя показатель как **терапевтический коридор**.

Модификация форм доставки лекарственных средств в организм предполагает разработку методов, включающих физические процессы, которые влияют на эффективность доставки путем модификации осмоса, диффузии, гидродинамики, что определяется включением в лекарственную форму вспомогательных веществ, меняющих растворимость, всасывание, распределение и элиминацию препаратов. При этом используют технологии химических реакций с формированием солей и сложных химических комплексов действующего вещества с модифицирующим радикалом. К высокотехнологичным разработкам относятся лекарственные матрицы, одно- и многослойные оболочки, резервуары, микросферы, липосомы, пленки и пластыри. К ним примыкают различные дозирующие устройства, автоматические портативные насосы, микроиглы и инжекторы.

К сожалению, из всех разрабатываемых лекарственных форм для психиатрической практики реальные перспективы имеют только имплантационные и трансдермальные системы доставки. Однако клиническое применение в практике реализуется пока с использованием существующих препаратов пролонгированного действия, не отвечающих требованиям лекарственных форм с управляемой фармакокинетикой, что в известной мере затрудняет проведение адекватной терапии и преемственность перехода от купирующей к поддерживающей терапии. Во многом эти трудности лежат на грани, определяющей фармакодинамические и фармакокинетические процессы действия психотропных препаратов (*см. выше*).

Важную роль преемственности сохранения лекарственного гомеостаза в рамках проведения рациональной терапии на разных этапах лечения больных с психическими расстройствами приобретают проблемы, связанные с комплаентностью. Известно, что очень небольшая часть пациентов с психическими нарушениями строго придерживается рекомендаций по приему препаратов. Особенно высок процент некомплаентных пациентов среди больных шизофренией, депрессией, деменцией. Для лечения первой категории пациентов были предложены препараты продленного действия, введение которых осуществляют 1 раз в 2–4 нед. В этой связи актуальны вопросы надежности, адекватности и возможности сохранить преемственность терапии для поддержания нейрохимического гомеостаза

при использовании препаратов пролонгированного действия. Как правило, эти средства создают концентрацию в крови в несколько раз меньшую, чем та, что получается при использовании того же средства в его нативном виде. В свете этого смысл применения пролонгированных препаратов состоит только в поддержании уже установившегося «лекарственного гомеостаза», а не в его достижении, то есть перевод пациента на средства длительного действия адекватен лишь по достижении стойкого терапевтического эффекта (желательно в минимально эффективных дозах), поскольку оценить эффективность использования препаратов с таким типом действия на этапе купирующей терапии крайне сложно.

Рассматривая зависимое от дозы действие психотропных средств и риск развития парадоксальных эффектов, связанных с изменением концентраций препаратов, можно полагать, что существует определенный риск развития непредсказуемых эффектов при переходе на лечение пролонгированными средствами после предшествующей терапии обычными формами препаратов. Вероятно, наиболее целесообразный переход на данную терапию может быть выполнен, когда стабильность психического состояния обеспечивается назначением минимального диапазона доз обычного препарата. Если переход на лечение продленными средствами происходит с диапазона средних доз, то риск формирования парадоксальных реакций может существенно возрастать.

Предполагать подобное развитие событий можно в связи с тем, что созданная равновесная концентрация препарата в случае ее уменьшения рискованна развитием обострения, когда резкое снижение концентрации (при переходе на пролонгированное лекарственное средство) способно вызвать эффект, обратный ожидаемому нейрохимическому действию. Если же в случае перехода на пролонгированный препарат суммарная концентрация препарата не уменьшается, а, напротив, растет (одновременное назначение препаратов внутрь и внутримышечно), то это не может вызвать неожиданных флюктуаций фармакодинамических процессов, поскольку вероятность изменения сформированных нейрохимических реакций будет мала. В этой ситуации риск развития непредвиденных нейрохимических изменений оказывается минимальным, потенциально можно предположить лишь усиление неспецифических эффектов, но никак не извращение достигнутого специфического действия.

В заключение следует высказать предостережение в отношении нецелесообразности применения препаратов длительного действия на этапе купирования острой психической патологии, поскольку очень трудно определить вклад дозы такого препарата в развитие терапевтического действия при параллельном назначении другого средства (подобную терапевтическую стратегию рассматривают в связи с перспективой скорейшего перевода некомплаентного пациента на поддерживающую терапию). К тому же фармакодинамические взаимодействия в присутствии препаратов с длительным высвобождением оказываются трудно прогнозируемыми, а смена стратегии терапии и вовсе будет крайне затруднительной в силу длительного присутствия препарата в плазме крови. По этим причинам применение пролонгированных препаратов несовместимо с понятием «управляемой фармакотерапии» на этапе стационарного лечения.

Основы фармакогенетики психофармакологических препаратов

В настоящее время накапливается все больше данных, подтверждающих значимость генетических факторов/статуса в прогнозе терапевтического исхода и ответа на лечение пациентов с психическими расстройствами. Применение фармакогенетических методов исследования для определения генетического статуса лекарственного метаболизма пациента клинически значимо, поскольку может способствовать оптимизации достижения терапевтических доз и предупреждению развития побочных эффектов.

Важными для психофармакогенетики аспектами представляются исследования, направленные на поиск факторов оптимизации действия нейролептиков, антидепрессантов, тимостабилизаторов и анксиолитиков. В основном генетические исследования фармакокинетики препаратов направлены на изучение системы изоферментов цитохрома P450, активно участвующих в фазе печеночного метаболизма (*см. выше*). Как известно, определение концентрации препаратов, хотя и позволяет оценивать скорость индивидуального метаболизма, но уже только в ходе терапии, а не перед его назначением, к тому же исследование самих препаратов и их активных метаболитов в крови часто вызывает значительные технические трудности. В отсутствие фармакогенетического подхода выбор препаратов для того или иного пациента во многом остается эмпирическим, без учета индивидуальных характеристик вариативности метаболических процессов.

В этой связи все чаще высказывают идею о том, что скоро главным фактором, определяющим терапевтическую тактику выбора психотропного препарата в том или ином случае, станет генотип больного, и с начала XXI в. после расшифровки генома человека эти предположения начинают обретать реальность. Исследования роли фармакогенетических особенностей метаболизма препаратов связаны с прогнозируемой оценкой эффективности терапии в зависимости от генотипа и имеют целью разработку индивидуального подхода к назначению препаратов на основе повышения переносимости и снижения количества побочных эффектов.

Считают, что фармакогенетическое тестирование пациентов показано при использовании лекарственных препаратов в следующих случаях:

- препарат не имеет альтернативы в конкретной клинической ситуации;
- препарат имеет широкий спектр активности и обладает выраженными нежелательными побочными эффектами;
- препарат назначают для длительного/пожизненного применения;
- препарат имеет узкий терапевтический коридор;
- применяются дорогостоящие препараты, эффективные у ограниченного числа пациентов.

Известно, что от 3 до 5% населения имеют генетический дефицит той или иной изоформы системы изоферментов цитохрома P450 — фермента, участвующего, например, в метаболизме антидепрессантов. Эти генетические особенности определяются активностью участков генов, называемых полиморфными маркерами, или аллельными вариантами. Их активность прямо связана с фармакокинетикой лекарственных средств, что обусловлено зависимостью действия препаратов и изменением соотношения показателя «эффективность–безопасность» в соответствии с принимаемой дозой. Это становится особенно актуальным при использовании комбинации препаратов, когда разница в минимальной концентрации базового средства в плазме крови (при стандартных дозах) может варьировать от эффективной (иногда с максимальным количеством побочных эффектов) до неработающей.

В зависимости от скорости метаболизма препаратов выделяются две основные популяции пациентов: быстрые (интенсивные) инактиваторы и медленные (слабые) инактиваторы. Ферменты цитохрома P450 присутствуют у людей в разном количестве и в различных вариантах. По их числу и активности в популяции можно выделить, как минимум, три основные группы: медленные метаболизаторы, активные метаболизаторы и ультрабыстрые метаболизаторы. Отдельные авторы выделяют также четвертую группу — промежуточных метаболизаторов. Все варианты метаболизма генетически детерминированы:

- медленные метаболизаторы имеют неактивный аллельный вариант гена, в связи с чем экспрессия фермента может быть значимо снижена или практически полностью отсутствовать;
- у промежуточных метаболизаторов встречается, по крайней мере, одна активная генетическая копия;

- ультрабыстрые метаболизаторы имеют дуплицированные или амплифицированные генетические копии.

В связи с этим уровень метаболизма и концентрация препарата в крови представителей разных групп могут быть выраженно повышенными или сниженными. Пациентам с генетически детерминированным статусом медленных метаболизаторов необходимы низкие дозы препаратов. Напротив, ультрабыстрые метаболизаторы будут нуждаться в увеличенной дозе, чтобы развился терапевтический ответ.

Выше было сказано, что все психотропные препараты липофильны, большинство подвергается печеночному метаболизму с участием изоферментов цитохрома P450 до того как быть экскретированными из организма. Вариабельность в метаболизме препаратов — одна из важнейших причин индивидуальных различий в эффективности и безопасности препаратов. Особенно активно в метаболизме препаратов участвуют системы цитохромов CYP2D6, CYP1A2 и CYP3A4, роль других представителей семейства цитохромов в большинстве случаев незначительна. Все 3 перечисленных изофермента отражают индивидуальные различия фармакокинетики препаратов у конкретных пациентов, а также прогнозируют вероятность лекарственных взаимодействий, так как каждый из них участвует в метаболизме различных препаратов других групп, назначаемых параллельно.

К примеру, распределение аллелей CYP2D6 в российской популяции населения таково, что 5,9% населения имеют медленно функционирующий фермент (т.е. являются медленными инактиваторами), а 3,4% — обладатели избыточно функционирующего фермента (быстрые инактиваторы). Встречаются пациенты, которые выраженно реагируют на малые дозы препарата, метаболизирующегося посредством CYP2D6, или, напротив, те, у кого сложно достичь желаемого эффекта, применяя самые большие дозы.

Принципиальным моментом для оценки потенциальной эффективности препаратов является тот факт, что ферментные системы содержат несколько изоформ цитохрома P450, а метаболизм происходит с участием конкретных изоформ фермента, то есть для прогнозирования изменений метаболизма химических соединений и предсказания эффективности комбинированной терапии, а также модуляции этих процессов необходимо знать, какие именно изоформы цитохрома P450 принимают участие в метаболизме и каким именно превращениям вещества подвергаются. Наиболее интенсивно в настоящее время изучают фармакогенетические особенности метаболизма антипсихотиков, антидепрессантов и тимостабилизаторов. Эти классы препаратов наиболее часто применяют в клинической практике в составе комбинированной терапии.

Индукция метаболизирующего препарат фермента семейства цитохрома P450 предполагает увеличение как его количества, так и активности. Этот длительный процесс (часы и дни) обусловлен последствиями экспозиции химическим веществом. Ингибирование ферментов цитохрома P450 означает любое снижение уровня метаболизма специфического ксенобиотика другим ксенобиотиком за счет одновременного присутствия в активном сайте фермента. Классическое определение индукции — синтез новых молекул фермента в результате увеличения транскрипции его гена, вызванного стимуляцией соответствующих химических сигналов. Возможно, что ингибирование фермента, участвующего в метаболизме лекарственного вещества, — наиболее частая причина, лежащая в основе клинически важных фармакокинетических превращений лекарственных средств.

Таким образом, изучение механизмов индукции цитохромов P450 — важнейшая составляющая понимания регуляции активности этих ферментов. Активность молекулярных форм цитохрома P450 зависит не только от наличия индуктора, но и от типа ткани, где экспрессируются его гены, а также от возраста.

Как было упомянуто, значительный вклад в полиморфизм генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков вносят аллельные вариации структурной области

генов CYP. К примеру, в печени крыс, помимо матричной РНК (мРНК) для CYP2B1 и CYP2B2, независимо от типа применяемого индуктора, регистрируют альтернативно сплансированный вариант мРНК. Очевидно, носительство функционально измененных в результате однонуклеотидных замен аллелей генов, кодирующих ферменты биотрансформации и транспортеры гликопротеина P, может приводить к изменению концентрации липофильных и гидрофильных лекарственных веществ, а следовательно, и к изменению фармакологического ответа. При изучении полиморфизма генов ферментов биотрансформации и транспортеров лекарственных средств проводят определение концентрации лекарственного средства в группах лиц, разделенных в зависимости от носительства того или иного аллельного варианта. Как правило, это лекарственные средства, для которых уже известно, что они являются субстратами для фермента биотрансформации или транспортера.

Однако для всех препаратов известно множество и нецитохромовых путей метаболизма, поэтому генотипирование только по этим показателям в полной мере не способно абсолютно точно прогнозировать ответ на терапию, но из всех существующих методов пока оно наиболее полезно для индивидуализации терапевтического подхода.

Взаимодействие психотропных средств

Рациональное применение психотропных препаратов предполагает также рассмотрение аспектов, связанных с проведением комбинированной терапии, поскольку превалирующая часть больных с психическими нарушениями в силу тех или иных обстоятельств получают более одного препарата.

Проблемы с обоснованностью проведения комбинированной терапии начались практически сразу после внедрения психотропных препаратов в практику лечения больных. Дискуссионные вопросы касались целесообразности сочетания нескольких препаратов как в рамках одного класса, так и между отдельными классами психотропных средств. Следует заметить, что подходы к комбинированию препаратов на разных этапах развития психиатрии опирались на эмпирические данные, а также во многом продолжают основываться на предпочтениях врачей разных психиатрических школ к брендовым терапевтическим схемам.

Адекватный подход к комбинированию психотропных средств предполагает, с одной стороны, учет психопатологической структуры и личности пациента, а с другой — фармакодинамику и фармакокинетические характеристики конкретно назначаемых препаратов. Общая стратегия проведения комбинированной терапии должна строиться на принципе дополнения к базовому лечению/препарату. Иными словами, дополнение должно включать потенцирующее действие в отношении наиболее резистентных к стандартной терапии симптомов при последовательном назначении препаратов. Ошибочным представляется одновременное введение нескольких лекарственных средств на любом этапе лечения психической патологии.

Среди клинических факторов, предопределяющих неадекватное применение препаратов в психиатрии, нужно выделить диагностические затруднения, обусловленные неоднозначностью представлений конкретного пациента в его нозологической принадлежности. Если классические случаи отдельных нозологий, как правило, не вызывают трудностей в тактике проведения фармакотерапии, то стертые формы заболеваний, как правило, сразу становятся клиническими случаями, когда комбинированную терапию назначают исходно (депрессивно-параноидный синдром, депрессия психотического уровня). К последним также следует отнести коморбидные состояния и пограничные психические расстройства. В таких ситуациях важную роль следует отводить выбору и очередности проведения базовой и/или адъювантной терапевтической стратегии в соответствии с принципами фармакологии, описывающими

зависимости «время–эффект», «доза–эффект» (*см. выше*).

Важнейшие составляющие терапевтического процесса — выбор лекарственного средства, адекватного клинической картине, а также следование тактическим приемам фармакокинетического регулирования терапии до достижения лечебного эффекта, который развивается у пациентов с психическими расстройствами через значительное время, необходимое для формирования нейрохимических изменений. Именно на этом базируется известная точка зрения о равной эффективности отдельных препаратов в рамках одного класса психотропных средств (нейролептики, антидепрессанты). В то же время формирование лекарственного гомеостаза для различных препаратов протекает по-разному, поскольку инициальный нейрохимический компонент действия различается (антидепрессанты, к примеру, могут блокировать нейрональный захват разных медиаторов, ингибировать ферменты деградации передатчиков, блокировать пресинаптические гомо- и гетерорецепторы, участвующие в высвобождении моноаминов и т. д.).

Инициальный механизм формирования психотропного эффекта становится толчком к запуску долговременных нейрохимических изменений, формирующих в противовес патологическому метаболизму «лекарственный гомеостаз». В пользу данного положения свидетельствует тот факт, что до настоящего времени не выявлено отчетливой связи между изменением концентраций препаратов в плазме крови и формированием терапевтического эффекта (*см. выше*). В то же время почти для всех психотропных препаратов описаны быстрые эффекты, которые можно обозначить как неспецифические, а их связь с дозой препарата в крови несомненна.

Безусловно, активная концентрация психотропного препарата в плазме крови определяется тем количеством препарата, которое поступает в организм, и той его частью, что элиминируется за тот же промежуток времени. Если между этими двумя процессами устанавливается баланс, то говорят о равновесной концентрации вещества в плазме крови, формирующей основу «лекарственного гомеостаза» (*см. выше*). Скорость наращивания дозы и кратность введения препарата связаны с достижением в основном неспецифических эффектов, а установление равновесной концентрации можно рассматривать как начальный этап формирования лекарственного метаболизма.

С подобными временными характеристиками формирующейся нейрохимической перестройки при назначении препаратов следует считаться при проведении комбинированной терапии, особенно когда встает вопрос об одновременном назначении препаратов-антагонистов. Наиболее ярким примером служит сочетанное применение антидепрессантов и антипсихотиков.

Тактика проведения комбинированной терапии при одновременном использовании антидепрессанта и антипсихотика связана с препаратом первого выбора, определяющим, как правило, проводимую базовую стратегию. В соответствии с последней включение в схему терапии другого препарата того же класса, что и базовый, не будет приводить к нарушению общего стратегического плана лечения, и целью назначения адъювантного средства является усиление лечебных эффектов или коррекция нежелательных. В то же время неспецифические эффекты адъювантного препарата в связи с развитием побочного действия способны изменить клиническую картину заболевания, особенно на ранних этапах его применения.

Если к базовому препарату по достижении некоторой эффективности добавляют средство другого класса (к антидепрессанту — антипсихотик, транквилизатор, тимостабилизатор), способное повлиять на базовую стратегию, то применение адъювантного препарата не должно отрицательно сказаться на эффективности предшествующего лечения. Это означает, что продолжительное назначение адъювантного препарата должно осуществляться лишь в том случае, когда, во-первых, получены положительные корреляты эффективности базового

лечения и сформирован «лекарственный нейрохимический метаболизм», а во-вторых, искомый препарат не имеет значимых антагонистических взаимодействий с базовым средством по фармакодинамическим параметрам и фармакокинетическим характеристикам.

Иными словами, особую настороженность должны вызывать случаи совместного применения препаратов, обладающих антагонистическими свойствами, как в отношении развития неспецифических реакций, так и в плане формирования специфического действия. В то же время в условиях уже стойко сформированного лекарственного метаболизма риск нарушений сложившихся нейрохимических взаимодействий может оказаться минимальным при кратковременном применении адъювантных препаратов (лишь до достижения неспецифических эффектов), обладающих антагонистической активностью.

Список литературы

1. *Арана Д., Розенбаум Д. Фармакотерапия психических расстройств. / Пер. с англ. — М.: Бином, 2006. — 416 с.*
2. *Бехтерева Н.П., Камбарова Д.К., Поздеев В.К. Устойчивое патологическое состояние при болезнях мозга. — М.: Медицина, 1978. — 240 с.*
3. *Клиническая фармакология / Под. ред. Ю.Б. Белоусова, В.Г. Кукеса, В.К. Лепахина, В.И. Петрова. Национальное руководство. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 976 с.*
4. *Козловский В.Л., Незнанов Н.Г. Комбинированная терапия антипсихотиками и антидепрессантами (рациональность, стратегия, тактика) // Обозрение психиатрии и медицинской психологии. Ч. 1. — 2008. — № 3. — С. 4–8.*
5. *Козловский В.Л., Незнанов Н.Г. Комбинированная терапия антипсихотиками и антидепрессантами (рациональность, стратегия, тактика) // Обозрение психиатрии и медицинской психологии. Ч. 2. — 2008. — № 4. — С. 4–7.*
6. *Лиманский Ю.П. Морфофункциональная организация аминергических систем и их роль в моторной деятельности мозга // Успехи физиол. наук. — 1990. — № 2. — С. 3–17.*
7. *Ничак Ф.Дж., Дэвис Дж.М., Прескорн Ш.Х., Айд Ф.Дж. Принципы и практика психофармакотерапии / Пер. с англ. — Киев: Ника-Центр, 1999. — 728 с.*
8. *Маркова И.В., Афанасьев В.В., Цыбулькин Э.К., Неженцев М.В. Клиническая токсикология детей и подростков. — СПб.: Интермедика, 1998. — Т. 1. — С. 304.*
9. *Николлс Дж., Мартин А.Р., Валлас Б. Дж., Фукс П.А. От нейрона к мозгу Пер. с англ. — М.: Едиториал УРСС, 2003. — 672 с.*
10. *Фармакотерапия в неврологии и психиатрии / Пер. с англ.; под ред. С.Д. Энна, Дж.Т. Койла. — М.: МИА, 2007. — 800 с.*
11. *Эделмен Дж., Маунткасл В. Разумный мозг. Пер. с англ. — М.: Мир, 1981. — 135 с.*
12. *Abel L. Handbook of neurochemistry and molecular neurobiology, neurotransmitter systems. — Springer Science + Business Media, LLC, 2008. — 465 p.*
13. *Cade J.F.J. Lithium salts in the treatment of psychotic excitement // Med.J.Austr.— 1949. — Vol. 2. — Suppl. 36. — P. 349–352.*
14. *Greenstein B., Greenstein A. Color atlas of neuroscience, neuroanatomy and neurophysiology. — Thieme Stuttgart-New York, 2000. — 438 p.*
15. *Leonard B.E. Fundamentals of psychopharmacology. — John Wiley & Sons, 1992. — 268 p.*
16. *Lieberman J.A., Tasman A. Handbook of psychiatric drugs. — John Wiley & Sons, Ltd., 2006. — P. 264.*
17. *Quiroz J.A., Machado-Vieira R., Zarate C.A.Jr., Manji H.K. Novel insights into lithium's mechanism of action: neurotrophic and neuroprotective effects Neuropsychobiology. — 2010. — Vol. 62. — Suppl. 1. — P. 50–60.*
18. *Stahl S.M. Essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical application. — Cambridge Univ. Press, 2000. — P. 601.*

Глава 3. Принципы доказательной медицины в психиатрии

В наши дни словосочетание «доказательная медицина»[1] стало общеупотребимым. Трудно представить медицинский журнал или конференцию, где оно не было бы упомянуто. Однако фактическое использование навыков и подходов доказательной медицины в организации и обеспечении медицинской помощи пока значительно уступает частоте декларирования принципов доказательности. Несмотря на актуальность доказательной медицины, многие специалисты, включая психиатров, имеют о ней не вполне ясное представление. Это становится основанием для весьма крайних точек зрения. Критики называют доказательную медицину «модным направлением, исходящим от молодых, самоуверенных и крайне многочисленных медиков, стремящихся принизить работу опытных клиницистов путем сочетания эпидемиологического жаргона и манипуляций статистическими методами», тогда как от адептов можно услышать, что «ни одно медицинское вмешательство не может быть проведено, пока не будут опубликованы результаты нескольких крупных исследований».

В действительности клиническое мышление, в обесценивании которого незаслуженно упрекают доказательную медицину, приобретает особое значение для критического восприятия, анализа и применения врачом новейших исследовательских данных в своей клинической практике. Доказательная медицина не просто дает полномочия клиницистам делать собственный выбор относительно помощи пациентам, руководствуясь наилучшим из доступных доказательств в свою поддержку, но и предъявляет дополнительные требования к их профессиональной подготовке, а также ставит акцент на предпочтениях пациента.

Доказательная медицина возникла по ряду причин, но главной из них стала очевидность расхождения между знаниями об эффективных методах терапии, полученными из клинических исследований, и фактическим

---

[1] Словосочетание «доказательная медицина» — общепринятый перевод англоязычного термина «evidence-based medicine», который дословно означает «медицина, основанная на доказательствах (фактических данных, свидетельствах)». Таким образом, понятие «доказательства», присутствующее в оригинальном названии, относится прежде всего к фактам, значимость которых для медицины была обоснована с помощью специальных организованных клинических исследований и методов статистического анализа.

лечением пациентов в повседневной клинической практике. Подобные несоответствия были выявлены и в психиатрии, где практика часто отстает на годы от результатов исследований. В частности, было установлено, что до 40% клинических решений относительно терапевтических вмешательств у больных с психическими расстройствами не основывается на доказательствах, приведенных в исследовательской литературе. Такая ситуация обусловлена рядом как объективных, так и субъективных предпосылок.

Существование тысяч медицинских журналов и миллионов статей делает невозможным охват всего происходящего в этой области одним психиатром или любым другим врачом. Нередко бывает и так, что рассмотрение результатов разных исследований выявляет противоречия между ними. Причина этого может заключаться в склонности небольших исследований к ложноположительным и ложноотрицательным результатам. Литературные обзоры также не всегда могут помочь, так как большинство из них не является систематизированными. Такие работы подвержены предубеждениям авторов как в отношении выбора исследований, так и касательно методов сопоставления противоречивых результатов. Для учебников и руководств характерна еще одна проблема — устаревание данных. Все эти факторы способствуют запаздыванию внедрения в практику существующих в терапии достижений.

Другой тип проблем связан не с самой информацией, а с некритичным ее восприятием. Причинами этого могут быть и чрезмерная уверенность в собственном клиническом опыте или во мнении опытного специалиста, и переоценка результатов единичного исследования, и влияние фармацевтических компаний, оказываемое путем рекламы.

Для сокращения разрыва между исследованиями и практикой с целью улучшения качества медицинской помощи были предложены различные подходы, одним из них стала доказательная медицина.

Термин «доказательная медицина» был предложен для обозначения модели интеграции новейших данных исследовательской медицинской литературы в клиническую практику. Дэвид Сакетт, один из основателей доказательной медицины, определил ее как «добросовестное, четкое и разумное использование наилучшего из имеющихся доказательств для принятия решения об индивидуальной помощи пациентам», подчеркнув прикладное значение предлагаемого метода для отдельно взятого клинического случая. Принятие научно-обоснованных решений в отношении групп пациентов или целых популяций стало называться «доказательным здравоохранением». Широкое распространение приобрел также термин «доказательная практика», объединяющий оба вышеназванных понятия. Применение принципов доказательной медицины в психиатрии обычно называют «доказательной психиатрией», или «доказательной психиатрической практикой», которая включает следующее.

- Повышение точности выбора терапевтического метода и планирования тактики его проведения.
- Учет клинических алгоритмов, руководств и рекомендаций при планировании и проведении терапии.
- Использование количественных показателей для оценки динамики состояния пациента.
- Сопоставление динамики состояния пациента с имеющимися стандартами.
- Учет вклада доказательного фактора при принятии клинического решения.
- Оценку доступности выбора терапевтических методов.
- Периодическую ревизию имеющихся стандартов.

История развития доказательной психиатрии

История доказательной психиатрии неразрывно связана с развитием общих вопросов доказательной медицины.

Своему происхождению доказательная медицина обязана отделению клинической эпидемиологии и биостатистики

Университета МакМастера в Канаде. В 1981 г. сотрудники этого отделения начали публикацию в Canadian Medical Association Journal серии статей, обучающих врачей критической оценке медицинской литературы. В 1990 г. они перешли от обучения навыкам критической оценки к развитию новых принципов медицинского образования, которые были названы «доказательной медициной». Согласно новой модели в решении терапевтических проблем врачи должны были полагаться преимущественно на исследовательскую медицинскую литературу, а не на учебники или традиции. Этот новый подход к медицинскому образованию был описан в статье, опубликованной в журнале Американской медицинской ассоциации (JAMA — Journal of the American Medical Association) в 1992 г. Приблизительно в то же время была сформирована Рабочая группа доказательной медицины (Evidence-Based Medicine Working Group), состоявшая из сотрудников факультета в МакМастере и нескольких американских врачей. Группа продолжила публикацию серии из 25 статей, которые выходили в JAMA с 1993 по 2000 гг. Эти статьи позднее были отредактированы и изданы в виде книги.

Большой вклад в доказательную медицину был сделан в Великобритании. Частично это стало результатом поддержки Национальной службы здравоохранения (NHS — National Health Service). NHS рассматривала доказательную медицину как путь к одновременному улучшению качества медицинской помощи и управлению затратами, с помощью которого можно было бы выявлять и продвигать эффективные терапевтические методы и устранять те, которые были неэффективны или вредны. NHS финансирует центры на базе университетов, занимающиеся проблемами доказательной медицины в области хирургии, детского здоровья, общей практики, патологии, фармакотерапии, сестринского дела, стоматологии и психического здоровья. Также финансируются Центр обзора и распространения информации NHS (NHS — Centrefor Reviews and Dissemination) и Кокрановский центр (Cochrane Centre) в Великобритании. Кроме того, BMJ Publishing Group издает несколько журналов по доказательной медицине. Практические аспекты принципов доказательности вышли в Великобритании за пределы медицины и здравоохранения и распространились на социальную работу, образование, исследования и общественную политику.

В 1999 г. NHS учредила Национальный институт клинического совершенствования (NICE — National Institute for Clinical Excellence), реорганизованный в 2005 г. в Национальный институт здоровья и клинического совершенствования (также NICE — National Institutefor Healthand Clinical Excellence). NICE публикует клинические оценки терапевтических вмешательств с учетом соотношения «цены–качества», провозгласив главной своей задачей сделать эффективное лечение более доступным.

В США становление доказательной медицины первоначально осуществлялось благодаря деятельности профессиональных организаций, таких как Американский колледж врачей (ACP — American College of Physicians), и журналов типа JAMA, ACP Journal Club и Journal of the American Board of Family Practice. Большинство руководств по доказательной медицине было внедрено в отделениях первичной медицинской помощи и в некоторых медицинских школах (например, Университете Дьюка, Йельском университете, Калифорнийском университете в Сан-Франциско и Университете Вашингтона), имеющих факультеты в этой области. Результатом укрепления позиций доказательной медицины в США стало создание в 2008 г. по инициативе Агентства по исследованиям и качеству здравоохранения (AHRQ — Agency for Healthcare Researchand Quality) в сотрудничестве с Американской медицинской ассоциацией (AMA — American Medical Association) и ассоциацией «Планы медицинского страхования Америки» (AHIP — America's Health Insurance Plans) Национального информационного центра руководств (NGH — National Guideline

Clearinghouse), ставшего всеобъемлющей базой данных доказательных руководств по клинической практике и связанных с ними документов. В задачи NGC входит обеспечение врачей, медсестер и других работников здравоохранения и медицинского страхования, фармацевтов и пациентов доступными средствами получения объективной и подробной информации о клинической практике для дальнейшего ее распространения, внедрения и использования.

В России доказательная медицина развивается преимущественно в системе медицинского дипломного и последипломного образования, проделав путь от отдельных лекций и циклов в рамках изучаемых медицинских дисциплин до создания кафедр доказательной медицины (кафедра доказательной медицины Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, 2005; кафедра клинической фармакологии и доказательной медицины Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова, 2008; кафедра доказательной медицины и клинической фармакологии Самарского государственного медицинского университета, 2009).

В 2003 г. была зарегистрирована Межрегиональная общественная организация «Общество специалистов доказательной медицины». Ее отделения существуют во многих регионах Российской Федерации. Организация осуществляет образовательную деятельность по проблемам методологии проведения клинических и эпидемиологических исследований, статистического анализа данных, критической оценки научных публикаций и систематизации научной информации; распространение результатов важнейших научных исследований; продвижение научных достижений в медицинскую практику; экспертизу методологического качества научных публикаций (статей, диссертаций), стандартов медицинской помощи, протоколов ведения больных, возмещаемых списков лекарственных препаратов и прочее; организацию и проведение биомедицинских и социоэпидемиологических исследований (www.osdm.org).

Несмотря на то что первая статья, посвященная доказательной психиатрии, появилась в 1995 г., доказательная медицина, по мнению ряда авторов, оказывала меньшее влияние на психиатрию, чем на большинство других медицинских специальностей. Такое сопротивление может быть результатом распространенного среди психиатров предубеждения в отношении приблизительности и неточности количественных измерений психических феноменов.

Влияние доказательной медицины на психиатрию, как и на другие специальности, было наибольшим в Великобритании из-за роли NHS, а также усилий Centre for Evidence-Based Mental Health в Оксфордском университете. Совместными усилиями BMJ Publishing Group, Королевского колледжа психиатров (Royal College of Psychiatrists) и Британского психологического общества (British Psychological Society издается журнал Evidence-Based Mental Health). Кроме того, навыки доказательной медицины — часть вступительного экзамена Королевского колледжа психиатров.

В США оказывается поддержка для доказательных методов в сфере психического здоровья со стороны AHRQ и Фонда Роберта Вуда Джонсона. Американская психиатрическая ассоциация (APA — American Psychiatric Association) прилагает значительные усилия для создания клинических практических руководств.

В последние десятилетия российская психиатрическая наука существенно расширила диапазон клинических исследований, использующих стандартизированные методы психометрической оценки состояния больных с различными психическими расстройствами и последующего математического анализа получаемых данных. Психофармакология стала тем разделом психиатрии, в котором принципы и подходы доказательной медицины получили наибольшее развитие. Российские медицинские учреждения стали участниками международных многоцентровых рандомизированных исследований новых

лекарственных средств. В отечественной исследовательской психиатрии начали появляться метаанализы оригинальных исследований психофармакотерапии. Активно ведется работа по созданию руководств, клинических рекомендаций и стандартов терапии, отвечающих современным принципам доказательности.

Пятиэтапная модель доказательной медицины

Доказательная медицина стремится оптимизировать процесс поиска, оценки и клинического применения результатов научных исследований. Практика доказательной медицины предполагает выполнение алгоритма, состоящего из 5 этапов:

- формулирование вопроса;
- систематизированный поиск наилучших из имеющихся доказательств;
- критическую оценку доказательств;
- применение результатов на практике;
- оценку результатов деятельности.

Этап 1. Формулирование вопроса

Каждый клинический случай вызывает вопросы. Некоторые из них требуют информации, которая может быть получена только от пациента или членов его семьи либо из других дополнительных источников. Ответы на такие вопросы врач получает при сборе анамнеза. Другие вопросы, касающиеся постановки диагноза, выбора терапии и оценки прогноза, освещаются в специализированной литературе и являются предметом доказательной медицины. Такие вопросы можно разделить на две категории: главные и второстепенные.

Второстепенные вопросы касаются известных фактов. Это такие типы вопросов, на которые лучше всего отвечают справочники или учебники. Второстепенными являются, например, такие вопросы: «что такое ОКР (обсессивно-компульсивное расстройство)?» или «в каких дозах применяется галоперидол?» Такие вопросы обычно состоят из двух частей: вопросительной («кто?», «что?», «где?» и др.) и предметной — названия расстройства или терапии. Эти вопросы часто возникают у студентов-медиков или начинающих врачей-интернов.

Главные вопросы, напротив, определяются последней доступной информацией относительно диагноза, прогноза или лечения расстройства. На такие вопросы лучше всего отвечает исследовательская литература, а не учебники, потому что она содержит информацию, изучение которой продолжается. Главные вопросы — самый частый тип вопросов, возникающих у практикующих врачей. Они обычно состоят из четырех частей, включающих пациента(ов) или актуальную проблему, требуемое вмешательство, любую группу сравнения и ожидаемый исход. Вопрос, сформулированный таким образом, обеспечивает необходимые параметры для проведения эффективного поиска данных, так как предельно четко указывает на тип требуемой информации.

Первая часть вопроса касается пациентов или актуальной проблемы. Степень специфичности вопроса оказывает влияние на возможность найти правильный ответ, так же как на применимость этого ответа к конкретному пациенту. Пациент или проблема должны быть определены с той степенью специфичности, которая совместима с условиями, заданными исследованием. К примеру, если вы интересуетесь лечением депрессии у пожилых людей, определение вашей выборки как «пожилые люди с депрессией» является предпочтительным по сравнению с просто «пациентами с депрессией», потому что есть основание полагать, что ответ на терапию может быть различным. Однако, если ваш вопрос становится чрезмерно детализированным и сформулирован, например, как «55-летние женщины с первым депрессивным эпизодом, имеющие наследственную отягощенность аффективным расстройством по материнской линии», вы можете и не найти факты, свойственные такой узкой популяции.

Под вмешательством обычно подразумевают лечение или диагностический тест. Это понятие может быть также отнесено

к фактору риска или прогностическому фактору. В большинстве случаев изучаемое вмешательство сравнивают с другим вмешательством; в некоторых случаях сравнение будет неявным. Для вопросов, связанных с лечением, вмешательство может быть или определенным видом терапии, или психологическим вмешательством. Сравнение может быть с другим видом активной терапии, плацебо или общим уходом за больным. Под вмешательством в диагностических вопросах подразумевают диагностические тесты, методы или оценочные шкалы. Их проведение обычно сравнивают с диагностическим «золотым стандартом» или традиционно используемыми инструментами. Для вопросов, связанных с этиологией или прогнозом, вмешательством фактически становится фактор риска или прогностический фактор. Здесь сравнение часто неявное, то есть им является отсутствие такого фактора.

Четвертая часть вопроса касается исхода терапии или ожидаемых исходов. Такие исходы могут быть или положительными (клиническое выздоровление, исчезновение симптома или выживание), или отрицательными (рецидив, обострение или смерть). Для вопросов, касающихся диагноза, исходом служит мера совпадения двух диагностических методов.

Этап 2. Систематизированный поиск наилучших из существующих доказательств

После формулировки структурированного вопроса следующим шагом должен быть поиск наилучших из существующих доказательств, отвечающих на вопрос. Перед началом поиска ответа на клинический вопрос важно сопоставить характер вопроса и тип доказательств, лучше всего подходящих для ответа.

Какой тип доказательств лучше?

Источником фактических данных, анализ которых дает научнообоснованные доказательства в медицине, служат исследования. Выбор определенного дизайна исследования является серьезным научно-методологическим вопросом. Различные подходы к исследованиям в медицине и множественные варианты дизайнов исследований разрабатывают для решения всевозможных задач. В основе качественных исследований лежит натуралистический интерпретативный подход, позволяющий описать и объяснить изучаемый феномен. Количественные исследования направлены на выявление факторов и отношений в выборке, которые можно обобщить на всю популяцию.

Существует множество различных видов количественных исследований, большинство из них относится к одному из двух типов — обсервационному или экспериментальному. Каждый дизайн имеет свои преимущества и недостатки, а также характерные источники систематических ошибок. Предпочтительность дизайна зависит от целей исследования (выдвижение гипотезы или ее проверка) и предмета исследования (терапевтическое вмешательство, диагностический тест, прогностический фактор и т. д.). На выбор дизайна исследования могут также влиять прагматические факторы, такие как материальные затраты или предпочтения пациентов.

Среди интервенционных (экспериментальных) исследований наибольшую известность и широкое распространение получили **рандомизированные контролируемые исследования** (РКИ). В них случайное распределение пациентов между исследовательской и контрольной группами обеспечивает справедливое сравнение вмешательств. При этом любые исходные различия между группами становятся случайными, а при большом размере выборки сводятся к минимуму. РКИ может быть открытым (когда пациент и врач знают о результате рандомизации) или двойным слепым (когда пациент и врач знают только о вероятности получаемого вмешательства). Возможен перекрестный дизайн РКИ, когда пациенты в двух сравниваемых группах, спустя определенное время, меняются ролями. Двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование служит «золотым стандартом»

клинических испытаний, так как оно сводит к минимуму большинство типов отклоняющих влияний.

В **кластерном рандомизированном исследовании** пациенты какой-либо группы (например, находящиеся в одной больничной палате) рандомизируются вместе. Результаты могут быть оценены на уровне пациента (например, симптомы) или на уровне группы (например, ситуация в палате), или и так, и так. Этот тип исследований является относительно распространенным в психиатрии, так как определенные вмешательства могут проводиться одновременно всем членам группы. Термин «кластерные исследования» не следует путать с «кластерным анализом» — методом статистической обработки данных.

При **нерандомизированных контролируемых исследованиях** сравниваемые группы формируются без использования методов случайного распределения. Данные для сравнения могут уже существовать (исторический контроль) или могут быть собраны в то же время (одновременный контроль). Выбор контроля осуществляется по принципу наибольшего соответствия основной группе. Такой дизайн иногда бывает единственно возможным вариантом, но он в бóльшей степени подвержен систематическим ошибкам.

Исследования, основанные на предпочтениях пациентов, позволяют пациентам выбирать участие в одной из групп сравнения в соответствии со своими предпочтениями. Очевидно, что такой дизайн лишен преимуществ рандомизации в плане сокращения влияния систематических ошибок и оправдан только в тех случаях, когда применение рандомизации противоречит этическим принципам или существенно осложняет включение пациентов.

Так называемые **исследования «до и после»** сравнивают результаты в единственной выборке пациентов до и после вмешательства. Исходное состояние пациентов служит в этом случае контролем. Основной недостаток такого подхода заключается в том, что нельзя отличить эффект вмешательства от спонтанного улучшения состояния или его регрессии к среднему значению. Последнее явление происходит там, где улучшение некоторых пациентов неизбежно вследствие того, что их симптомы случайным образом оказались более выраженными, чем у других.

При определенных условиях неконтролируемое исследование небольшого числа пациентов может обладать значительной убедительностью. Речь идет о так называемой **серии случаев «все или ничего»**, когда изучают способность экспериментальной терапии предотвратить неизбежный (в случае отсутствия эффекта) исход заболевания у всех наблюдаемых пациентов за короткий промежуток времени, что определенно свидетельствует о ее эффективности. Однако ни для одного психического расстройства серия случаев «все или ничего» не может быть адекватным дизайном исследования.

Качественное клиническое исследование можно провести и с одним пациентом. Метод, получивший название **«N-из-1»** или **испытание на единственном больном**, может быть использован при лечении заболеваний с непрерывным типом течения, при вмешательствах, оказывающих симптоматический (преходящий) эффект. Пациенту поочередно непродолжительными курсами назначают один вид терапии (исследуемый или контрольный), выбранный методом рандомизации. Смены курсов могут повторяться неоднократно. Пациент и лечащий доктор по возможности не должны знать о характере текущего лечения (слепое исследование). Рандомизация, ослепление и проспективный дизайн снижают риск систематических ошибок, что позволяет достоверно оценить относительную эффективность вмешательства. По мнению ряда исследователей, метод «N-из-1», когда есть возможность его проведения, предпочтителен в решении вопросов, связанных с терапией.

Наблюдательные (обсервационные), или **эпидемиологические, исследования** используют для описания популяций, выявления риска или превентивных факторов, а также для изучения вмешательств в условиях, ограничивающих проведение РКИ.

В исследованиях «случай–контроль» из популяции набирается группа случаев (например, имеющие определенное заболевание пациенты), которая сравнивается с контрольной группой (например, здоровые испытуемые). Если происходит отбор сопоставимого контроля для каждого отдельного случая, то такое исследование случай–контроль называют индивидуально подобранным. Если индивидуального подбора специально не проводилось, но контрольная группа сопоставима по своим параметрам с группой случаев (например, по социодемографическим характеристикам), то это называют групповым соответствием.

Ретроспективные когортные исследования сравнивают уже состоявшиеся исходы в группах испытуемых, подвергавшихся и не подвергавшихся воздействию факторов риска. **Проспективные когортные исследования** сопоставляют исходы по мере того, как испытуемые подвергаются влиянию факторов риска в течение определенного периода времени. Проспективный дизайн когортных исследований предпочтителен с научной точки зрения, потому что при нем регистрируются актуальные данные, а не анамнестические, подверженные искажениям. Однако проспективные исследования трудны в проведении из-за необходимости ожидания исходов.

В поперечных исследованиях связь между факторами риска и исходами оценивают одномоментно. Такие исследования широко используют для сопоставления отдельных психических расстройств с другими, например, социально-демографическими параметрами в популяции.

Для ответа на поставленный вопрос предпочтительно иметь представление о результатах не одного, а всех или, по крайней мере, многих исследований, посвященных интересующей проблеме. Обобщенный анализ множества отдельных исследований сопряжен с рядом трудностей: большое количество публикаций; рассеяние статей по разным изданиям; неполное представление в источниках всей необходимой для сопоставления информации; противоречивые результаты разных исследований; ограниченное число наблюдений, снижающее вероятность определения истинной достоверности результатов (мощность) отдельного исследования; подверженность отдельных исследований случайным и систематическим ошибкам, искажающим результаты. Обобщающие оценки в научной литературе традиционно оформляют в виде обзорных описательных статей, в которых авторы пытаются представить последовательный анализ темы, выборочно цитируя источники для подтверждения своих выводов. Когда разные исследования вступают в противоречие, автор обзора, сопоставляя положительные и отрицательные результаты, обычно рекомендует проведение большего числа исследований. Хотя такие обзоры характерны для медицинских журналов, они могут вводить в заблуждение вследствие одностороннего рассмотрения автором источников литературы. Систематический обзор[1] является лучшей альтернативой традиционному обзору, представляя собой научное исследование с формализованными методами, в котором объектом изучения служат результаты множества оригинальных исследований. Такой обзор сосредоточен на определенном клиническом вопросе, для решения которого применяют всесторонний литературный поиск и математическое объединение результатов исследований с помощью метода метаанализа.

Предмет интереса, сформулированный в вопросе, определяет, какой тип и дизайн исследований предпочтительнее для поиска. Терапевтические вопросы, такие как сравнение эффективности типичных и атипичных нейролептиков при лечении шизофрении, наиболее часто встречаются в клинической практике. Вероятно, поэтому большинство врачей считают РКИ идеальным дизайном исследований. Тем не менее могут возникать и другие вопросы, касающиеся этиологии, прогноза

[1] Существует несколько вариантов перевода с английского языка термина systematic review — систематический обзор, систематизированный обзор — из них «систематический обзор» встречается наиболее часто.

или диагноза, для ответа на которые иные типы исследований могут быть оптимальными. Так, когортное исследование служит наиболее адекватным дизайном для решения вопросов, относящихся к этиологии, тогда как диагностические тесты лучше всего оценивать при помощи поперечных исследований.

Существуют также общепринятые иерархии доказательств, которые указывают, результаты каких типов исследований более значимы по сравнению с другими. Каждая определенная иерархия зависит от предмета клинического вопроса (**табл. 3.1**). Иерархии доказательств были валидизированы путем сравнения результатов, полученных в исследованиях, отвечающих на один и тот же вопрос, но использующих различные дизайны. В исследованиях разнообразных видов терапии неоднократно было показано, что, например, обсервационные (наблюдательные) исследования чаще могут давать вводящие в заблуждение результаты по сравнению с РКИ.

При попытке ответить на клинический вопрос, необходимо прежде всего полагаться на доказательства, занимающие наиболее высокое положение в иерархии. Представленная в **табл. 3.1** предпочтительность исследований свидетельствует, что результатам систематического обзора РКИ нужно придавать бóльшее значение, чем результатам отдельного РКИ, а результатам РКИ — бóльшее, чем результатам неконтролируемого или неэкспериментального исследования. Таким образом, если в процессе поиска литературы были найдены систематический обзор нескольких РКИ, отдельные РКИ, описания клинических случаев и обзорные статьи, следует полагаться на систематический обзор, потому что он занимает наиболее высокое положение в иерархии доказательств.

Экспертное мнение располагается ниже других, потому что такое мнение не обязательно соответствует лучшим доказательствам, существующим в современной исследовательской литературе, поэтому

Таблица 3.1. Иерархия предпочтительности дизайна исследований в зависимости от предмета вопроса (Carney, 2010)

Этиология, факторы риска, терапия	Диагностика	Прогноз заболевания	Распространенность заболевания
Исследования «N-из-1»	Систематические обзоры поперечных диагностических исследований	Систематические обзоры когортных исследований	Систематические обзоры поперечных исследований (опросов)
Систематические обзоры РКИ	Отдельные поперечные диагностические исследования	Отдельные когортные исследования	Отдельные поперечные опросы
Отдельные РКИ	Экспертное мнение	Последующее наблюдение за нелеченными пациентами из контрольной группы РКИ	Экспертное мнение
Серия случаев «все или ничего»		Серия случаев	
Систематические обзоры когортных исследований		Экспертное мнение	
Отдельные когортные исследования или контролируемые клинические исследования			
Исследования случай–контроль			
Поперечные исследования			
Серия случаев			
Экспертное мнение			

экспертное мнение может быть основанием для клинического решения только в том случае, когда никакие другие доказательства недоступны.

В Соединенных Штатах и Великобритании были разработаны и приняты официальные системы стратификации доказательств. Классификация Оперативной группы профилактических мероприятий США (US Preventive Services Task Force — USPSTF) включает следующее.

- Уровень I: доказательства, полученные из одного и более правильно спланированного рандомизированного контролируемого исследования.
- Уровень II-1: доказательства, полученные из хорошо продуманных контролируемых исследований без рандомизации.
- Уровень II-2: доказательства, полученные из хорошо продуманных когортных исследований или исследований случай–контроль, предпочтительно проведенных более чем одним центром или исследовательской группой.
- Уровень II-3: доказательства, полученные из нескольких серий случаев с вмешательством или без него. Драматические результаты неконтролируемых исследований также можно рассматривать как такого рода доказательства.
- Уровень III: мнения авторитетных специалистов, основанные на клиническом опыте, описательные исследования или доклады экспертных комитетов (USPSTF, 1989).

В Великобритании NHS использует аналогичную систему уровней A, B, C и D. Согласно ей доказательства, касающиеся вопросов профилактики, диагностики, прогноза, лечения и вреда, подразделяют таким образом.

- Уровень A: достоверные рандомизированные контролируемые клинические испытания, когортные исследования, исследования «все или ничего», правила принятия клинических решений, подтвержденные в различных популяциях.
- Уровень B: достоверные ретроспективные когортные, поисковые когортные, экологическое исследование, исследования исходов, исследования случай–контроль, или экстраполяции исследований уровня A.
- Уровень C: исследования серии случаев или экстраполяции исследований уровня B.
- Уровень D: экспертное мнение без явной критической оценки (CEBM[1], 2008).

Какие информационные источники лучше?

Сформулировав структурированный клинический вопрос и определив наиболее соответствующий ему дизайн исследований, можно приступать непосредственно к поиску наилучших из имеющихся доказательств. Разработки в области информационных технологий, в частности развитие электронных баз данных, во многом облегчили практику доказательной медицины и сделали ее доступной.

Брайан Хайнес предложил классифицировать информационные ресурсы, имеющие отношение к доказательной медицине, **на системы, синопсисы, синтезы и базы данных исследований**.

- Системами являются часто обновляемые детализированные информационные источники, охватывающие множество заболеваний, расстройств и выпускающие рекомендации по результатам качественных систематических обзоров. Критериям систем соответствуют: Clinical Evidence — издание BMJ Publishing Group, Национальная электронная библиотека психического здоровья (NeLMH — National electronic Library for Mental Health), собрания качественных клинических руководств, предоставляемых Американской психиатрической ассоциацией (American Psychiatric Association Practice Guidelines) и Агентством по исследованиям и качеству здравоохранения (National Guideline Clearinghouse).
- Синопсисы представляют структурированные тезисы качественных систематических обзоров или исходных статей. Их преимущество — предварительный анализ включенных в них

[1] CEBM (от англ. Centre for Evidence-Based Medicine) — Центр доказательной медицины

данных на соответствие критериям доказательности. Лучший источник синопсисов в психиатрии — Evidence-Based Mental Health, ежеквартально издаваемый BMJ Publishing Group и имеющий электронную версию.

- К синтезам относятся базы данных качественных систематических обзоров. Лучшим источником систематических обзоров служит Кокрановская база данных (Cochrane Database of Systematic Reviews). Эта база данных содержит качественные систематические обзоры, специально подготовленные Кокрановским сотрудничеством — многочисленной международной рабочей группой. Еще один источник систематических обзоров — база данных тезисов обзоров по эффективности (DARE — Database of Abstractsof Reviewsof Effectiveness), состоящая из структурированных тезисов систематических обзоров, которые соответствуют определенным качественным критериям. DARE поддерживается Центром обзоров и распространения информации Национальной службы здравоохранения Великобритании (NHS Centre for Reviewsand Dissemination), расположенным в Университете Йорка.
- Самая известная база данных исследований — MEDLINE, поддерживаемая Национальной медицинской библиотекой США (NLM — U.S. National Library of Medicine). Она включает десятки миллионов тезисов как клинических, так и доклинических исследований.

Информационные источники также имеют свою иерархию предпочтительности, в которой наилучшими считают системы, так как в них результаты систематических обзоров обобщены и представлены в виде понятных клиницистам практических рекомендаций и руководств. Синопсисы и синтезы требуют от врача умения интерпретировать результаты систематических обзоров и оставляют за ним решение вопроса о применении на практике. К результатам отдельных исследований следует обращаться в том случае, если информация по интересующему вопросу отсутствует в систематизированном виде. При этом клиницист должен владеть навыками критической оценки качества проведенных исследований, ориентироваться в методах сопоставления результатов и самостоятельно принимать решение о возможности их практического применения.

Определенная сложность состоит в том, что прямой доступ к большинству информационных систем возможен только по платной подписке. Однако существуют поисковые системы, осуществляющие поиск по разным базам данных. Самыми популярными поисковыми системами, имеющими бесплатный доступ, являются PubMed, TRIP, Google Scholar.

- PubMed предоставляет бесплатный доступ к базе данных MEDLINE. Для большинства психиатров самая простая отправная точка для поиска в PubMed — Pub Med Clinical Queries — интерфейс, позволяющий искать исследования и систематические обзоры, выбирая категорию исследования (терапия, диагноз, этиология или прогноз) и широту охвата поиска.
- База данных TRIP (http://www.tripdatabase.com) была создана в 1997 г. и в настоящее время является механизмом поиска NeLH. Она дает возможность связать вместе все качественные источники доказательств, доступные в Интернете и ежемесячно обновляемые. Поиск через интерфейс TRIP ведется в Кокрановской библиотеке, DARE, других базах систематических обзоров и руководств и даже в некоторых электронных журналах. Она также имеет ссылки на Pub Med Clinical Queries.
- Google Scholar представляет собой поисковую систему, осуществляющую поиск статей в огромной базе данных Google. Имеется функция расширенного поиска, позволяющая задавать границы поиска (например, по датам публикации).

Большинство электронных баз данных использует булеву логику при обработке поискового запроса. Ключевые слова могут связываться с помощью операторов, которые определяют, как будет происходить их совместная обработка. В **табл. 3.2** представлены наиболее часто используемые операторы.

Таблица 3.2. Операторы поисковых запросов (Carney, 2010)

Оператор	Пояснение
AND	Позволяет включить в поиск только те исследования, которые содержат оба ключевых слова
*	Используется для поиска всех исследований, содержащих слова, начинающиеся с букв стоящих перед звездочкой (*). К примеру, запрос «depress*» выдаст все исследования со словами «depression», «depressive» и другие в любом месте цитаты или тезиса
OR	Позволяет включить в поиск все исследования, которые содержат слово А или слово Б, или А и Б
?	Может использоваться при различных написаниях слова. К примеру, «?etiology» будет искать как «aetiology», так и «etiology»
NOT	Позволяет включить в поиск все исследования, которые содержат слово А, за исключением тех, которые также содержат слово Б
«...»	Позволяет найти определенную часть текста, заключенную в кавычки

Если не удается найти доказательства

Существуют 3 основные причины, мешающие найти ответ на клинический вопрос.

- Первая причина имеет отношение к механизму процесса поиска. Изменение условий поиска, поиск по заголовкам, по словам в тексте и другие методы, более подробно описанные в специализированной литературе, могут помочь в поиске доказательств.
- Вторая причина относится непосредственно к характеру вопроса. Возможно, выборка пациентов, указанная в вопросе, является чрезмерно узкой. Расширение выборки пациентов в вопросе может привести поиск к получению ответа. В таком случае проблемой становится решение о возможности экстраполяции ответа на вашего конкретного пациента.
- Третья причина, затрудняющая получение ответа, состоит в том, что доказательства или не существуют вовсе, или единичные доказательства ненадежны. Стратегии поиска, выделенные выше, стремятся найти данные, занимающие высокое положение в иерархии доказательств. Если таких качественных доказательств не существует, необходимо искать доказательства, расположенные в иерархии ниже.

После обнаружения одной или нескольких статей или других источников, отвечающих на клинический вопрос, следующим шагом в практике доказательной медицины должна быть критическая оценка найденных доказательств.

Этап 3. Критическая оценка доказательств

Критическая оценка найденных доказательств складывается из ответов на 3 вопроса: достоверно ли исследование, значимы ли для клинической практики полученные результаты и применимы ли эти результаты у конкретного больного.

Достоверно ли исследование?

Достоверность результатов исследования зависит от степени влияния на него систематических и случайных ошибок.

Систематическая ошибка (смещение) — неслучайное отклонение результата от истинного значения. Существует множество причин возникновения систематических ошибок. Они могут быть связаны со следующими факторами:

- выборка, если сравниваемые группы различаются не только по изучаемому, но и по другим показателям, влияющим на результат (такими факторами искажения могут быть пол, возраст, тяжесть заболевания и т.д.);
- отбор участников, когда в исследуемые выборки включаются нерепрезентативные больные;
- измерение или регистрация вследствие несовершенства оценочных методов, избирательности (сознательной или не-

осознанной) представления пациентами информации о себе или предвзятого отношения регистратора;

- дизайн исследования (например, неправильно выбранная продолжительность терапии) или его анализ (ошибочная интерпретация результатов);
- различные вмешивающиеся факторы — известные или неизвестные факторы, связанные с изучаемым вмешательством и влияющие на результат.

Фактором, вмешивающимся в результативность терапевтических воздействий, часто является эффект плацебо/ноцебо, значение которого особенно велико при лечении психических расстройств. Как показали исследования, распространенность плацебо-реакции при разных психических заболеваниях неодинакова (**табл. 3.3**) — при депрессии и тревожных расстройствах она больше, чем при шизофрении, но даже при острой мании выявляется значительное число плацебо-респондеров.

Таблица 3.3. Частота ответа на плацебо при психических расстройствах (Cookson et al., 2002; Walsh et al., 2002; Woods et al., 2001)

Расстройство	Частота ответа на плацебо, %
Шизофрения, острый эпизод	8–32
Шизофрения, поддерживающее лечение	34
Биполярное расстройство, острая мания	24
Биполярное расстройство, поддерживающее лечение	19
Большая депрессия	30
Паническое расстройство	50
Социофобия	17–32
Обсессивно-компульсивное расстройство	8–60

Рандомизация, наличие контрольной группы (в том числе плацебо-контроля) и ослепление являются методами снижения влияния систематических ошибок на результаты исследований.

Случайные ошибки возникают по причине того, что набираемые для исследования группы испытуемых не могут полностью соответствовать всей популяции пациентов с таким же диагнозом или расстройством. Вариабельность показателей в таких выборках зависит от случайности, а обнаруживаемые различия между группами могут быть ошибочно расценены как значительные (ошибка I типа) или малозначимые (ошибка II типа). Увеличение размеров выборок и правильное применение статистических критериев позволяют минимизировать влияние случайных ошибок и точнее оценить степень приближения выявленного между группами различия к истинным величинам

Различия между сравниваемыми группами пациентов, выявляемые в результате исследований, могут быть случайными или закономерными. Если вероятность случайного характера различий не превышает 5% ($p<0,05$), то такие различия считают статистически значимыми. Этот подход к анализу данных называется проверкой гипотезы. Различие между эффектами, превышающее 5%-ный вероятностный порог, вынуждает нас отклонить нулевую гипотезу, предполагающую отсутствие значимых различий. Такой подход сосредоточен на ценности p и статистической значимости, но он в значительной степени игнорирует величину любого найденного различия. Так как величина эффекта, необходимая для обозначения его как статистически значимого, определяется вариабельностью результатов и количеством изученных пациентов, чем больше вариабельность данных, тем больше получаемое различие, а чем больше количество пациентов, тем меньше различий в эффектах, необходимых для установления статистической значимости.

Альтернативный подход, ставший популярным в последние годы, опирается на доверительные интервалы (CI — confidence interval). При этом подходе различия в эффектах между группами при клиническом исследовании используются, чтобы построить CI. Если построен 95% CI, это означает, что есть 95% шанс того, что истинное различие находится в пределах этого интервала. Интервал, который не включает нуль, эквивалентен

отклонению нулевой гипотезы (т.е. является эквивалентом статистически значимого результата).

CI имеет ряд преимуществ по сравнению с проверкой гипотезы. Во-первых, он обозначает диапазон, в котором ожидается истинный результат сравнения — узкий CI предполагает достаточно точную оценку. Во-вторых, в отрицательном исследовании, в котором нулевая гипотеза не отклонена, CI позволяет предположить, что клинически важное различие присутствует, но мощность исследования слишком мала для его обнаружения. Существует различие, например, между широким CI, который включает нуль, и узким CI, который сосредоточен на нуле. В первом случае ширина предполагает, что исследование было слишком мало́, чтобы обеспечить точную оценку, и существенное различие не может быть исключено. Во втором случае оценка весьма точна и подразумевает, что любое различие является слишком маленьким, чтобы быть клинически важным. В итоге CI стали широко использовать в систематических обзорах и метаанализах.

Значимы ли полученные в исследовании результаты для клинической практики?

Существует много различных подходов для описания эффективности лечения. Фармацевтическая компания, продвигающая новое лекарство, может выбрать те результаты, которые демонстрируют лекарственное средство в лучшем свете. Однако для врача, выбирающего терапию для своего пациента, необходима оценка, наиболее точно соотносимая с клинической реальностью.

Исследования в психиатрии, особенно касающиеся лекарственных средств, часто используют разнообразные оценочные шкалы. Результаты таких исследований представляют в виде сравнения средних величин показателей шкал, полученных в экспериментальной и контрольной группах пациентов. Несмотря на то что использование рейтинговых шкал может быть необходимо для получения разрешения регулирующих органов, а также дает легко поддающиеся статистической обработке числовые данные, эти показатели имеют ограниченное применение. Так, врачи и пациенты не могут в достаточной степени оценить практическое значение разницы между средними баллами оценочных шкал.

Напротив, дихотомические оценки исходов клинически более понятны врачам и пациентам, чем показатели шкал. Примерами таких клинически значимых исходов служат выживаемость/смертность, отсутствие/наступление госпитализации, достижение/отсутствие полной ремиссии, улучшение/ухудшение состояния. Количественные показатели оценочных шкал также можно представить в виде качественного исхода, например наличие/отсутствие 50%-ной редукции общего балла.

Дихотомические оценки исходов поддаются исчислению, в результате которого появляются такие показатели, как относительный риск (RR), отношение шансов (OR) или число больных, необходимое для лечения (NNT) **(табл. 3.4)**. Наиболее простой способ количественно выразить исход — посчитать его частоту в группе, обозначаемую также как риск возникновения события. Разница между рисками появления событий в контрольной и экспериментальной группах называется *снижением абсолютного риска* (ARR). *Относительный риск* (RR) показывает, насколько риск наступления благоприятного/неблагоприятного исхода выше/ниже в экспериментальной группе по отношению к контрольной. Относительный риск обеспечивает сравнение экспериментального лечения с контролем, вместе с тем он может вводить в заблуждение. Так, уменьшение показателя нон-респондеров с 90 до 45% дает такой же показатель RR, что и уменьшение этого значения с 2 до 1%. *Отношение шансов* (OR) — еще один относительный показатель исхода, в котором шанс появления события выражается как отношение числа случаев, когда событие наступило, к числу случаев, когда оно не наступило. OR часто используется как мера эффекта в метаанализах, для которой рассчитывается 95%-ный доверительный интервал. *Число больных, необходимое для лечения*

Таблица 3.4. Показатели исходов

Показатель	Метод вычисления
Частота события (исхода) в контрольной группе (Control even trate — CER)	Число случаев/число пациентов в контрольной группе
Частота события (исхода) в экспериментальной группе (Experimental even trate — EER)	Число случаев/число пациентов в экспериментальной группе
Снижение абсолютного риска события (исхода) (Absolute risk reduction — ARR)	CER-EER
Относительный риск события/исхода (Relative risk, или Risk Ratio — RR)	EER/CER
Снижение относительного риска (Relative risk reduction — RRR)	1-RR или ARR/CER или (CER-EER)/CER
Отношение шансов (Odds Ratio — OR)	[EER/ (1-EER)]/ [CER/ (1-CER)]
Число больных, необходимое для лечения (Number needed to treat — NNT)	1/ARR

(NNT), — величина, обратная ARR, отражает количество пациентов, которых нужно пролечить экспериментальной терапией, чтобы получить на одного респондера больше, чем в случае приема контрольного лечения. Чем меньше величина NNT, тем более эффективна экспериментальная терапия.

Большинство клинических эпидемиологов считают, что NNT является показателем, минимально вводящим в заблуждение, и наиболее клинически значимой мерой эффективности терапии, хотя пациентам иногда и бывает трудно ее понять. Включение NNT в статьи о результатах клинических исследований рекомендовано в руководстве Объединенных стандартов сообщений об исследовании (CONSORT). Несмотря на эту рекомендацию, лишь немногие исследования сообщают о NNT, поэтому часто необходимо проводить вычисления самостоятельно, используя данные, представленные в опубликованной статье.

Примеры NNT для распространенных методов терапии психических расстройств приведены в **табл. 3.5**. Следует отметить, что большинство методов лечения в психиатрии имеют NNT в диапазоне от 3 до 6. Это означает, что на каждые 3–6 пролеченных пациентов приходится один хороший результат, который не имел другого исхода. Для сравнения, в 5-недельном наблюдении пациентов с острым инфарктом миокарда, где предотвращение смертельного исхода рассматривалось как показатель эффективности терапии, действие стрептокиназы имело NNT=15. Еще в одном 5,5-летнем наблюдении пациентов с умеренной артериальной гипертензией (диастолическое артериальное давление 90–109 мм рт.ст.), где смерть, инсульт и инфаркт миокарда рассматривали как исходы, гипотензивные препараты имели NNT=128. Следовательно, терапия психотропными препаратами по сравнению с другими лекарственными средствами, используемыми в медицине, относительно эффективна.

Во многих систематических обзорах для показателей исходов рассчитываются 95%-ные доверительные интервалы, которые представляют графически в виде древовидных графиков (дендрограммы). Пример дендрограммы приведен на **рис. 3.1**. В этом примере результаты каждого отдельного исследования представлены горизонтальной линией с шириной, равной 95% CI, для стандартизированной разницы между средними показателями, например оценочной шкалы в результате терапии исследуемым препаратом или приема плацебо. Для каждого исследования черный квадрат используется для обозначения величины средней разницы; размер квадрата — весомость вклада исследования в объединенную оценку (обычно зависит от числа включенных пациентов). Ромб используется для обозначения объединенной средней разницы с шириной, соответствующей 95%-ному доверительному интервалу для объединенной оценки.

Таблица 3.5. Примеры числа больных, которых необходимо лечить (NNT), для наиболее распространенных психических расстройств и методов терапии (Gray, 2004)

Расстройство	Терапия сравнения	Показатель результата	NNT
Большая депрессия	Антидепрессант в сравнении с плацебо	50% редукции Ham-D	3
	ИПТ в сравнении с клиническим ведением	Выздоровление	5
	КБТ вместе с антидепрессантом в сравнении с монотерапией	50% редукции Ham-D	5
Острая мания	Вальпроевая кислота или лития карбонат в сравнении с плацебо	50% редукции SADS-M	5
Биполярное расстройство	Лития карбонат в сравнении с плацебо	Обострение	3
Шизофрения	Антипсихотик в сравнении с плацебо	40% редукции BPRS или «значительное улучшение» по шкале CGI	2–5
	Семейная терапия в сравнении с обычным ведением	Обострение	7
Паническое расстройство	СИОЗС в сравнении с плацебо	Исчезновение паники	3–6
Социофобия	Пароксетин в сравнении с плацебо	«Значительное улучшение» по шкале CGI	3
	Групповая КБТ в сравнении с плацебо	«Значительное улучшение» по шкале CGI	3
Обсессивно-компульсивное расстройство	СИОЗС в сравнении с плацебо	35% редукции Y-BOCS	4–5
Нервная булимия	Антидепрессант в сравнении с плацебо	Ремиссия	9

BPRS — краткая психиатрическая оценочная шкала; КБТ — когнитивная бихевиоральная терапия; CGI — шкала общего клинического впечатления; Ham-D — шкала оценки депрессии Гамильтона; ИПТ — интерперсональная психотерапия; SADS-M — шкала оценки шизофрении и аффективных расстройств, компонент мании; СИОЗС — селективный ингибитор обратного захвата серотонина; Y-BOCS — шкала обсессивно-компульсивных расстройств Йела–Брауна.

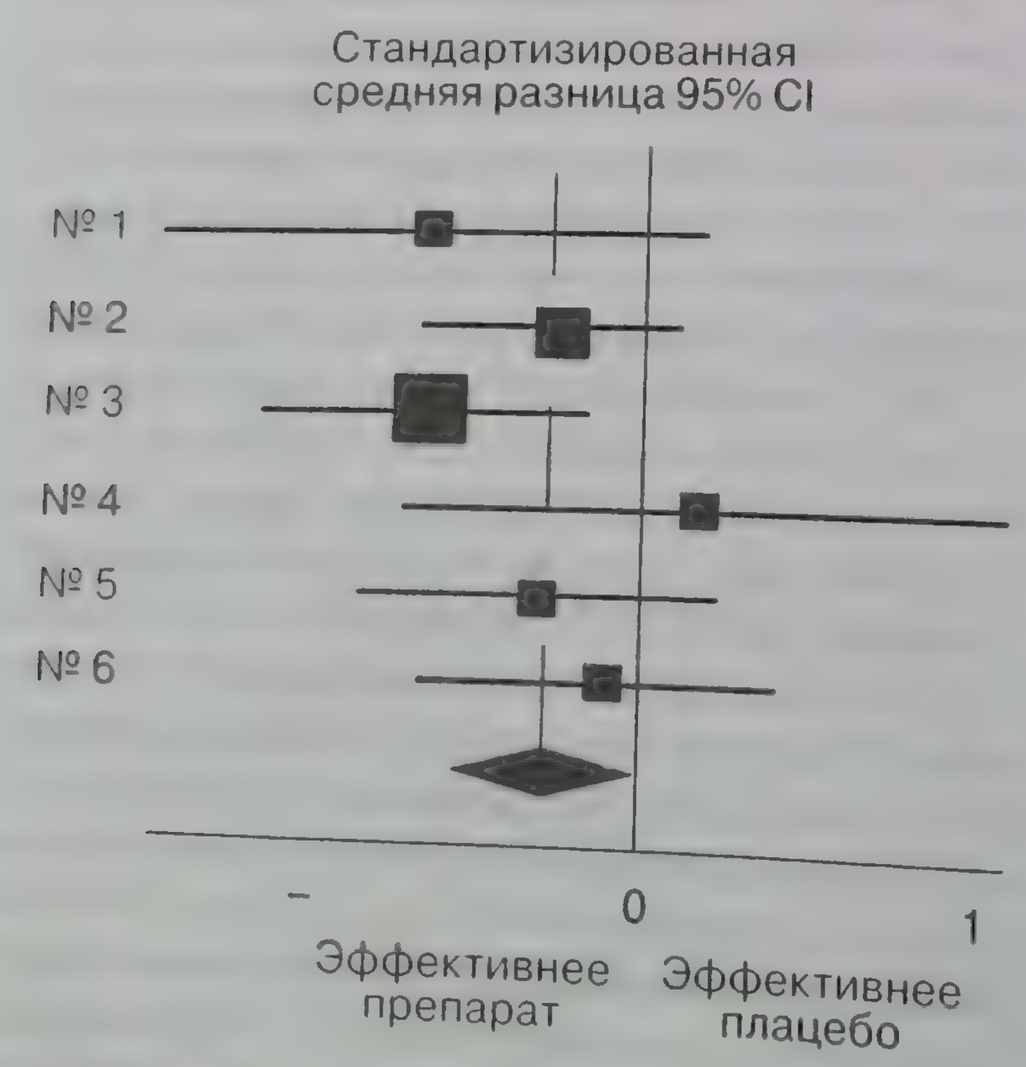


Рис. 3.1. Пример дендрограммы

С помощью дендрограммы можно также визуально оценить гетерогенность результатов отдельных исследований, то есть их отличия друг от друга существеннее, чем при случайном расхождении. Если есть значительное наложение между участками CI для разных исследований, то гетерогенности нет. И наоборот, если участки CI для некоторых исследований не накладываются на таковые для других исследований, значит, гетерогенность присутствует.

Рис. 3.1 демонстрирует, что в одном исследовании (№ 4) не было обнаружено существенного эффекта от лечения, тогда как 5 других исследований выявили, что экспериментальная терапия была лучше, чем плацебо, но лишь в одном из них (№ 3) разница была статистически значимой. Можно также заметить,

что CI всех исследований накладываются друг на друга, и это свидетельствует об отсутствии гетерогенности. Отсутствие статистически значимой разницы в большинстве исследований объясняется, вероятнее всего, их недостаточной мощностью, в пользу чего свидетельствуют широкие интервалы CI. Метаанализ позволяет обобщить результаты отдельных исследований, иногда противоречащих друг другу (как в случае исследования №4), и получить достаточно узкий, статистически значимый CI, показывающий в итоге преимущество исследуемого препарата по сравнению с плацебо.

Применимы ли найденные доказательства у конкретного больного?

Последним шагом критической оценки доказательств должно быть определение возможности соотнесения результатов, полученных в исследованиях, с реальным клиническим случаем. Для этого следует рассмотреть несколько вопросов. Первый касается соотнесения диагноза, состояния пациента и его особенностей с выборкой больных, включенных в исследования. Вопрос о значимости разницы между расстройствами определенного пациента и больных, включенных в исследования, не позволяющей провести сопоставление, обычно получает отрицательный ответ. Однако какие-то различия могут иметь значение.

Наконец есть два дополнительных вопроса, которые нужно учесть перед назначением лечения пациенту. Во-первых, совместима ли терапия с предпочтениями пациента? Во-вторых, выполнима ли она в ваших условиях? После ответа на эти вопросы можно переходить к практическому использованию полученных доказательств.

Этап 4. Применение результатов на практике

Удостоверившись, что найденное доказательство достоверно, значимо и применимо в реальной клинической ситуации, следующим шагом будет непосредственно его практическое применение. При этом наилучшее, с точки зрения доказательной медицины, из имеющихся свидетельств является лишь одним из факторов, который следует учитывать при принятии клинических решений. Существуют четкие клинические критерии, такие как форма, тяжесть заболевания, сопутствующие факторы риска. Пациенты, как и врачи, опираются на свой опыт, имеют свое мнение и ценности, которые нельзя не учитывать. Кроме того, клинические решения могут зависеть от политики и экономического состояния здравоохранения, аспектов правового и этического регулирования.

Клиническое мышление играет главную роль в интеграции данных научных исследований с результатами обследования и предпочтениями пациента, обеспечивая выработку оптимальной терапевтической тактики.

Этап 5. Оценка результатов деятельности

Заключительный шаг в практике доказательной медицины состоит в оценке результатов всей деятельности, предпринятой для решения клинического вопроса. В повседневной клинической практике мы определяем, насколько лечение было эффективным или насколько диагностическое исследование дало полезную информацию. В доказательной медицине существует дополнительный компонент оценки работы врача. Основная задача этого этапа — самооценка проделанной работы с позиций доказательной медицины. Следует ответить на такие вопросы, как правильность формулировки клинического вопроса, полнота проведенного поиска доказательств и критичность при их отборе, применимость выбранных доказательств в конкретной клинической ситуации, и в заключение — самооценка навыков доказательной медицины.

Проведенные исследования выявили, что полная 5-шаговая модель доказательной медицины может быть внедрена

в повседневную клиническую практику. Однако в условиях, отличающихся от академических, клиницисты испытывают трудности в ее реализации. Связаны они с недостатком времени и информационных ресурсов, а также с недостаточным владением навыками доказательной медицинской практики.

Тем не менее существует несколько правил, которые можно использовать для ускорения процесса и придания ему большей практической значимости в повседневной клинической практике. Во-первых, важно признать, что врач не должен вновь и вновь проходить путь, состоящий из всех 5 этапов, для каждого пациента. После того как вопрос исследовался для одного пациента с определенным диагнозом, ответ может быть применен к подобному пациенту с тем же самым диагнозом. Более того, только исключительные пациенты требуют выполнения полного процесса, так как большинство пациентов, наблюдающихся у психиатров, попадают в относительно небольшое число диагностических категорий.

Однако важно помнить, что медицинская литература со временем изменяется, поэтому может возникать необходимость периодически повторять процесс поиска и оценки, если становится известно о публикации новых исследований. Особенно это важно при внедрении новых терапевтических методов или диагностических процедур для интересующего расстройства.

Другой способ упростить процесс состоит в том, чтобы использовать предварительно оцененные информационные ресурсы, такие как Clinical Evidence и Evidence-Based Mental Health. Эти ресурсы позволяют практикам быстро находить базы данных, которые включают предварительно качественно оцененные доказательства. Их использование ускоряет процесс поиска и устраняет необходимость критически оценивать доказательства. Имея доступ к сетевым базам данных, таким как Clinical Evidence и Evidence-Based Mental Health, можно достаточно быстро получить интересующую информацию.

Третий способ упростить процесс доказательной медицины — прибегнуть к помощи клинической информационной службы, предоставляемой либо медицинскими библиотеками, либо клиницистами, имеющими квалификацию по доказательной медицине. В этом случае врач формулирует клинический вопрос и представляет его информационной службе, которая затем возвращает ответ, основанный на лучшем из существующих доказательств. Эта модель уже апробируется за рубежом в условиях городских психиатрических больниц.

Несмотря на эти правила, всегда будут оставаться вопросы, на которые нельзя с готовностью ответить на основе результатов предшествовавшего поиска или при помощи предварительно оцененных информационных ресурсов. В свете этого важно, чтобы психиатры владели навыками доказательной медицины и были способны при необходимости самостоятельно осуществить поиск необходимой информации в соответствии с принципами доказательной медицинской практики.

Список литературы

1. *Аведисова А.С. Подходы к оценке терапии психотропными препаратами // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2004. — № 1. — С. 3.*
2. *Александровский Ю.А. Психофармакотерапия: Уч. пособие. — М.: Издательский центр «Академия», 2005. — 128 с.*
3. *Ахапкин Р.В. Практическое использование основ доказательной медицины в клинической практике на примере психиатрии // Доктор.Ру. — 2008. — № 4. — С. 58–64.*
4. *Бащинский С.Е. Разработка клинических практических руководств с позиций доказательной медицины. — М.: МедиаСфера, 2004. — 135 с.*
5. *Власов В.В. Введение в доказательную медицину. — М.: МедиаСфера, 2001. — 392 с.*
6. *Власов В.В. Эпидемиология: Учебное пособие для вузов. — М.: ГЭОТАР-Мед, 2004. — 464 с.*

7. Гринхальх Т. Основы доказательной медицины / Пер. с англ. — М.: ГЭОТАР-Мед, 2006. — 240 с.
8. Мосолов С.Н. Новые достижения в терапии психических заболеваний. —М.: Бином. Лаборатория знаний, 2003. — 622 с.
9. Немцов А.В., Зорин Н.А. Математическое обеспечение исследований в психиатрии // Вопросы психиатрии. — 1996. — Т. 96. — 94–100 с.
10. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология: Основы доказательной медицины / Пер. с англ.— М.: Медиа Сфера, 1998. — 352 с.
11. Шмуклер А.Б. Доказательные исследования в психиатрии: анализ практической значимости // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2012. — № 5. — С. 4–13.
12. Borenstein D. Evidence-based psychiatry // Psychiatr News. — 2001. — Vol. 36. — P. 3.
13. Carney S. How to practice evidence-based medicine / Eds.B. Puri, I. Treasaden. Psychiatry: an Evidence Based Text. — Oxford University Press, 2010. — 1323 p.
14. CEBM. Archived from the original on 2008.04.10 «Levels of Evidence».
15. Dawes M. Formulating a question, in evidence-based practice: a primer for health professionals. — New York: Churchill Livingstone, 1999. — P. 9–13.
16. Dawes M. Preface, in evidence-based practice: a primer for health professionals. — New York, Churchill Livingstone, 1999. — P. 9–10.
17. Drake R.E. et al. Implementing evidence-based practices in routine mental health settings // Psychiatr Serv. — 2001. — Vol. 52 — P. 179–182.
18. Egger M., Smith G.D. Principles and procedures for systematic reviews // Systematic Reviews in Health Care. — London: BMJ Books, 2001. — P. 23–42.
19. Freemantle N., Geddes I. Understanding and interpreting reviews and meta-analyses, II: meta-analyses // Evid. Based Ment. Health. — 1998. — Vol. 1 — P. 102–104.
20. Gardner M.J., Altman D.O. Confidence intervals rather than P values, in Statistics With Confidence, 2nd Edition. — London, BMJ Books, 2000. — P. 15–27.
21. Geddes J. et al. What proportion of primary psychiatric interventions are based on evidence from randomised controlled trials? // Qual Health Care. — 1996. — Vol. 5. — P. 215–217.
22. Geddes J. Asking structured and focused clinical questions: essential first step of evidence-based practice // Evid. Based Ment. Health. — 1999. — Vol. 2 — P. 35–36.
23. Gray G.E. Asking answerable questions. In: Taylor C.B. (Eds.) How to practice evidence-based psychiatry: Basic principles and case studies. — Arlington VA: American Psychiatric Publishing, 2010. — P. 17–19.
24. Gray G.E. Concise Guide to Evidence-Based Psychiatry. — Washington, DC, American Psychiatric Publishing, 2004.
25. Greenhalgh T. How to read a paper: the Medline database // BMJ. — 1997. — Vol. 315. — P. 180–183.
26. Grol R. Improving the quality of medical care: building bridges among professional pride, payer profit, and patient satisfaction database // JAMA. — 2001. — Vol. 286. — P. 2578–2585.
27. Guyatt G.H., Haynes R.B., Jaeschke R.Z. et al. Users' guides to the medical literature VXX: evidence-based medicine — principles for applying the users' guide to patient car // Journal of the American Medical Association. — 2000. — Vol. 284. — P. 1290–1296.
28. Guyatt G.H. et al Therapy and understanding the results: confidence intervals, in Users' Guides to the Medical Literature: a manual for evidence-based clinical practice. — Chicago, IL, AMA Press, 2002. — P. 339–349.
29. Haines A., Donald A. Getting research findings into practice, 2nd edition. — London, BMJ Books, 2002.
30. Haynes R.B. et al. Clinical expertise in the era of evidence-based medicine and patient choice // ACP J.Club. — 2002. — Vol. 136. — P. 11–14.
31. Haynes R.B. et al. Physicians' and patients' choices in evidence based practice // BMJ. — 2002. — Vol. 324. — P. 1350.
32. Haynes R.B. Of studies, summaries, synopses, and systems: the «4S» evolution of services for finding current best evidence //

Evid. Based Ment. Health. — 2000. — Vol. 4. — P. 37–39.
33. Hope T. Evidence-based patient choice and psychiatry choice // Evid. Based Ment. Health. — 2002. — Vol. 5 — P. 100–101.
34. Lacchetti C., Guyatt G. Therapy and validity: surprising results of randomized controlled trials, in Users' Guides to the Medical Literature: a manual for evidence-based clinical care. — Chicago: IL, AIVIA Press. — P. 13–47.
35. Lewis S., Clarke M. Forest plots: trying to see the wood and the trees // BMJ. — 2001. — Vol. 322. — P. 1479–1480.
36. McColl A. et al. General practitioners' perception of the route to evidence based medicine: a questionnaire study // BMJ. — 1998. — Vol. 316. — P. 361–365.
37. McKibbon A. et al. Finding the evidence, in Users' Guides to the Medical Literature: a manual for evidence-based clinical care. — Chicago: IL, AMA Press, 2002. — P. 13–47.
38. Murphy E.A. The logic of medicine. Second Edition. — Johns Hopkins University Press, 1997. — 511 p.
39. Rochon P.A. et al. Comparison of review articles published in peer-reviewed and throwaway journals // JAMA. — 2002. — Vol. 287. — P. 2853–2856.
40. Sackett D.L. et al. Clinical epidemiology: a basic science for clinical medicine, 2nd Edition. — Boston: MA, Little, Brown, 1991.
41. Sackett D.L. et al. Evidence-based Medicine: how to practice and teach EBM, 2nd edition. — New York: Churchill Livingstone, 2000.
42. Sterne J.A. C., Smith G.D. Sifting the evidence: what's wrong with significance tests? // BMJ. — 2001. — Vol. 322. — P. 226–231.
43. Tomlin A. Answering mental health questions with reliable research evidence // Evid. Based Ment. Heath. — 2000. — Vol. 3. — P. 6–7.
44. U.S. Preventive Services Task Force (August 1989). Guide to clinical preventive services: report of the U.S. Preventive Services Task Force. — DIANE Publishing. — P. 24.
45. Young J.M., Ward J.E. Evidence-based medicine in general practice: beliefs and barriers among Australian GPs. evidence // J. Eval. Clin. Pract. — 2001. — Vol. 7. — P. 201–210.

Глава 4. Рациональная психофармакотерапия

Указатель описаний ЛС

Продолжение см. на с. 100

Одно из наиболее важных условий, обеспечивающих успешность лечения больных с психическими расстройствами, — наличие обоснованных критериев выбора лекарственных средств. В практической деятельности психотропные средства нередко назначают без учета особенностей клинической картины, темпов развития и продолжительности заболевания, дебютирующих симптомов и др. Использование такого подхода в большинстве случаев, за исключением только раздела ургентной психиатрии, где острота состояния больного требует быстрого достижения терапевтического эффекта, нельзя считать правомерным.

Применение рациональной фармакотерапии, основные положения которой были разработаны D.R. Laurence и P.N. Bennett, позволяет врачу решать широкий круг задач, первостепенная из которых — выбор ЛС (комбинации ЛС) для стартового и последующего лечения. В обобщенном виде эти задачи могут быть сформулированы следующим образом.

- Необходимо выбрать группу лекарственных средств.
- Определиться в выборе конкретного представителя группы.
- Решить вопрос об использовании оригинального препарата или его копии (дженерика).
- Назначить адекватный режим дозирования.

В любой области медицины, включая психиатрию, первым и обязательным условием, способствующим успешному решению этих задач, является наличие у врача знаний об основных принципах лечения, а не только ориентированность в показателях фармакологии и клинического действия (эффективность, безопасность, сочетанное применение и др.) ЛС, находящихся в его арсенале.

Принципы психофармакотерапии

За последние годы были предприняты неоднократные попытки изложить наиболее общие принципы, которыми следует руководствоваться при назначении психофармакотерапии у больных с различными психическими и поведенческими расстройствами. К сожалению, они не в полном объеме отражали область проблемы, а работы, посвященные основным современным принципам применения психофармакотерапии в психиатрии, до настоящего времени носят единичный характер. Учитывая важность данного вопроса, целесообразно обобщить известные положения, внести в них

Указатель описаний ЛС

Пропранолол
Протирелин
Рисперидон
Сертралин
Сертиндол
Сульпирид
Тианептин
Тиаприд
Тиоридазин
Тиопроперазин
Тримипрамин
Трифлуоперазин
*Фенилпирацетам**
Фенитоин
Фенобарбитал
Фепрозиднин
Флувоксамин
Флуоксетин
Флупентиксол
Флуфеназин
Хлордиазепоксид
Хлорпромазин
Хлорпротиксен
Циталопрам
Эсциталопрам

коррективы и дополнения и таким образом сформулировать современные основные принципы применения психофармакотерапии в психиатрии.

Основные принципы, определяющие выбор и проведение ПФТ, можно разделить на три группы (**рис. 4.1**).

Принципы, связанные с лекарственным средством

Информация о препарате

Информацию о ЛС врач получает из разных источников: фармакологические справочники, Интернет, данные проведенных исследований, опыт экспертов и др. Среди источников информации результатам клинико-фармакологических исследований в настоящее время отводят особую роль, поскольку при их планировании, проведении и последующей обработке часто используют принципы доказательной медицины. Принято считать наиболее объективными данные рандомизированных, двойных слепых и плацебо-контролируемых исследований. Ценным источником информации можно назвать обзоры, содержащие результаты метаанализа многочисленных исследований, выполненных как на репрезентативном, так и на малом числе пациентов, а также данные тех экспериментов, в которых были получены отрицательные результаты.

В качестве недостатка клинических исследований, ограничивающих экстраполяцию установленных в них данных для практического применения, следует отметить, что зачастую анализ собственно клинических показателей (актуального статуса, динамики заболевания) отходит на второй план. Это объясняется стремлением зарегистрировать главным образом характеристики исследуемого препарата с помощью стандартизованных шкал и опросников. Такое оперирование обобщенными статистическими выкладками

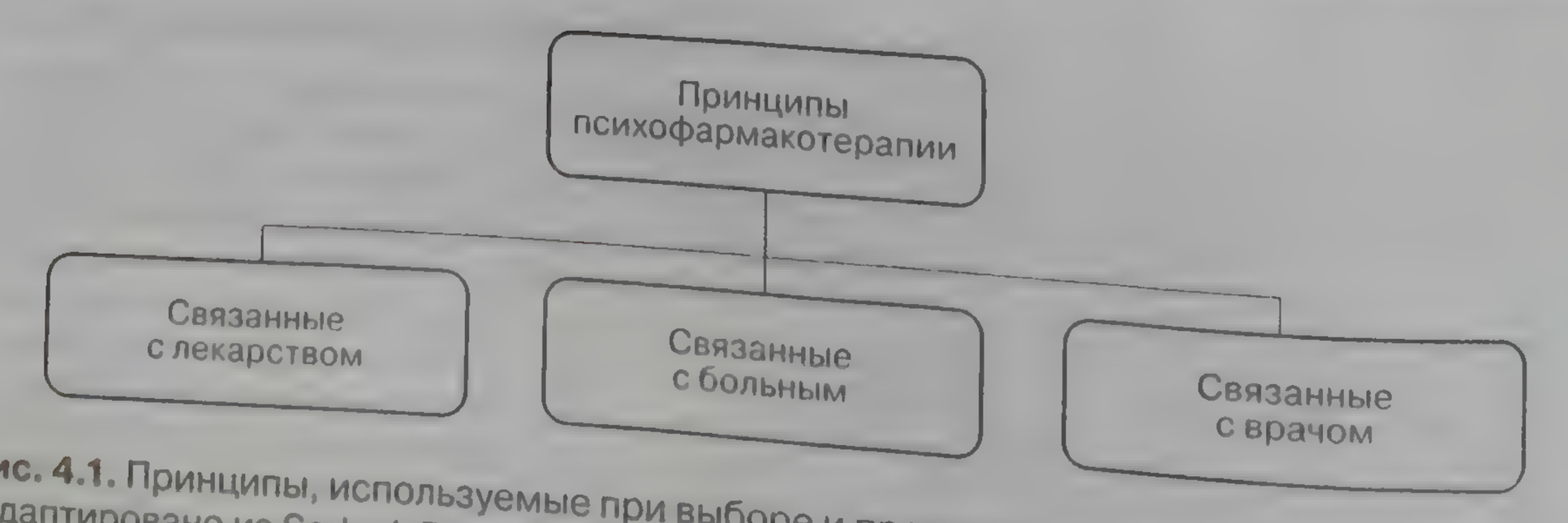


Рис. 4.1. Принципы, используемые при выборе и проведении психофармакотерапии (адаптировано из Sadock B. et al., 2005)

существенно затрудняет возможность получения дифференцированной и всесторонней оценки фармакотерапевтического действия препаратов. Вероятно, поэтому основная ценность стандартизованных методик обследования заключается в возможности преодолеть в клинической психофармакотерапии субъективный подход (впечатления, мнения врача) в системе уровней достоверности, выделяемых на основе принципов доказательной медицины. Вместе с тем на современном этапе развития психиатрии не представляется возможной замена традиционной клинической диагностики, включающей оценку терапевтического действия ЛС, статистическим манипулированием показателями рейтинга и оценочными баллами по шкалам. Применение шкал дополнительно к клиническому анализу только позволяет получить данные для унифицированного анализа действия психотропных препаратов. Можно утверждать, что в ПФТ, как и при лекарственной терапии других заболеваний, нет «хороших» и «плохих», «старых» и «новых», «слабых» и «сильных» препаратов. Есть конкретный медикамент с индивидуальными, только ему присущими психотропными и соматотропными свойствами, который наиболее показан в данный момент определенному больному в связи со всеми особенностями его состояния.

Механизм терапевтического эффекта

Этот показатель у большинства психотропных средств остается не до конца понятным. В основу рецепторной теории, объясняющей ведущий механизм действия одной или другой группы ЛС, положено их воздействие на нейромедиаторные системы и определенные структуры нервных синапсов, то есть влияние на уровень концентрации в синапсе основных медиаторов (дофамина, серотонина, норэпинефрина и др.). Так, препарат может быть агонистом рецептора, взаимодействие с которым приводит к специфическому биологическому эффекту, либо антагонистом, если он при связывании с рецепторами не вызывает их стимуляцию. К примеру, большинство антипсихотиков I поколения способно блокировать дофаминовые рецепторы, антипсихотики последующих генераций воздействуют, кроме дофаминовых, также на серотониновые рецепторы. Антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) оказывают модулирующее влияние на обмен серотонина в синапсе. Бензодиазепины (БЗД) являются агонистами рецепторного комплекса, объединяющего бензодиазепиновые рецепторы и рецепторы γ-аминомасляной кислоты (ГАМК). Отдельные ЛС — частичные агонисты, поскольку не полностью активируют соответствующий рецептор, то есть не вызывают максимального биологического эффекта (например, арипипразол). Часть ЛС оказывает эффект через иные механизмы, нежели взаимодействие с нейрорецепторами. Так, в эффектах солей лития имеет значение способность блокировать активность инозил-1-фосфатазы, что ведет к снижению концентрации нейронального инозитола, участвующего в регуляции чувствительности нейронов. Приведенные описания воздействия препаратов на синапс являются, конечно, упрощенными, поскольку в клинической практике известны случаи, когда результаты применения сходных по механизму действия ЛС различны. Это объясняется тем, что некоторые действия ЛС удалены от непосредственной области рецептора и поэтому не могут быть учтены. Однако именно такие «подводные течения» дополнительно участвуют в формировании суммарного клинического эффекта.

Безопасность

Степень безопасности (особенно при передозировке) — важный показатель при выборе ЛС. Опасные для жизни осложнения при лечении психотропными препаратами редки, они возникают главным образом при нарушениях рекомендованного режима терапии. Для определения безопасной дозы препарата показано использование терапевтического индекса (терапевтического диапазона). Высокий

терапевтический индекс у галоперидола означает, что этот препарат можно назначать с широкой вариативностью дозы. Напротив, у солей лития этот показатель низкий, поэтому для предотвращения побочных эффектов необходим постоянный контроль концентрации данного средства в крови. Следует отметить, что практически все современные психотропные лекарства имеют высокий уровень безопасности. Соблюдение режима дозирования, изложенного в инструкции по медицинскому применению препарата и апробированного в клинических исследованиях, а также изучение фармакогенетических особенностей конкретного пациента позволяют в большинстве случаев индивидуализировать проведение психофармакотерапии и избежать большинства нежелательных лекарственных эффектов.

Использование показателей фармакокинетики при определении индивидуальной терапевтической дозы и мониторинге концентрации лекарственных средств

Эффективная терапевтическая доза зависит от психического состояния больного, особенностей метаболизма конкретного ЛС, коморбидных заболеваний, сопутствующей фармакотерапии и предшествующего лечения. Дозы ЛС, используемые в клинической практике для лечения того или иного психического расстройства, нередко отличаются от тех, которые были установлены в ходе предварительного клинического изучения. Более того, известно, что выраженность лечебного эффекта психотропных средств не всегда зависит от концентрации препарата в плазме крови. По этой причине при проведении ПФТ необходим индивидуальный подбор не только конкретного психотропного препарата, но и его дозы. Иногда целесообразно применение максимальных доз, рекомендованных в инструкции к препарату (так называемое лечение высокими дозами), что, конечно, требует тщательной оценки ожидаемых выгод и риска. Это предупреждение особенно относится к препаратам, у которых побочные эффекты нарастают с увеличением дозы. Следует избегать необоснованно длительного применения некоторых психотропных средств, что грозит формированием привыкания к ним. В этом отношении наиболее опасно использование небольших доз часто прописываемых препаратов (например, транквилизаторов).

Время для приема препарата определяют с учетом периода его полувыведения и профиля побочных эффектов. Частота приема ЛС является показателем менее определенным. Это связано с тем, что большинство рекомендаций об однократном приеме психотропных препаратов, а не дробными дозами в течение дня, основано на измерениях их концентрации в плазме, а не с тем, насколько ими заняты рецепторы мозга. Однако результаты специальных исследований указывают на существенные расхождения между показателями фармакодинамики в головном мозге и в плазме крови, поэтому ориентация только на плазменную кинетику может привести к серьезным ошибкам в расписании приема лекарств.

Мониторинг концентрации ЛС обеспечивает контроль как безопасности, так и оптимальной эффективности применяемых назначений. Его проведение абсолютно необходимо при массивной политерапии, поскольку позволяет, как минимум, оценить изменение концентрации в плазме крови наиболее эффективного в комбинации препарата. Проведение лекарственного мониторинга важно при использовании ЛС с узким терапевтическим диапазоном (карбамазепин, фенитоин, тиоридазин, амитриптилин), при клинически значимом нарушении функций печени, почек и ЖКТ и при сомнении в регулярности приема препарата.

Проведение мониторинга концентрации препарата в крови рекомендуется в случаях неуспешной терапии, причиной которой могут быть особенности метаболизма пациентов (отсутствие эффективности у быстро метаболизирующих и выраженные побочные реакции у медленно метаболизирующих больных).

Оценка соотношения предполагаемой пользы и степени риска негативных последствий приема препарата

Обнаружить ЛС с идеальной переносимостью в современном арсенале психотропных средств так же нереально, как и препарат-панацею, который будет помогать абсолютно всем. Побочные эффекты (ПЭ) являются сопутствующим фактором риска при любой фармакотерапии. Эти ПЭ различаются по своей способности снижать комплаенс и наносить вред здоровью пациента. Иногда даже не представляющие угрозу для жизни ПЭ [например, тремор, сальность кожи, выраженная потливость, экстрапирамидные симптомы (ЭПС) и др.] могут приводить к социальной изоляции больного, снижая качество его жизни. Другие, как правило, редкие, могут иметь серьезные медицинские последствия: остановку сердца (тиоридазин), агранулоцитоз (клозапин) или эксфолиативную сыпь (карбамазепин). Следовательно, противопоказания (психические, соматические) должны быть тщательно взвешены и учтены. Примером может служить отказ от применения БЗД в терапии панических расстройств у больных при наличии в их анамнезе указаний на зависимость от алкоголя и/или седативно-снотворных средств. Соматическое состояние заслуживает не меньшего внимания, чем психическое. Наличие интеркуррентных заболеваний повышает вероятность осложнений, вызванных ЛС, которые в других случаях вполне подходят. Такие препараты, как вальпроевая кислота или карбамазепин, обмен которых осуществляется в основном в печени, более удобны при аффективных расстройствах, чем соли лития при существенном снижении функций почек. Именно поэтому врач должен оценивать соотношение «польза/риск» при выборе не только тактики лечения, но и конкретного ЛС.

В клинических руководствах по психиатрии предложено несколько классификаций ПЭ психотропных средств (Снежневский А.В., 1983; Тиганов А.С., 1998; Краснов В.Н., Гурович И.Я., Мосолов С.Н., Шмуклер А.Б., 2007): по прогнозируемости их возникновения, характеру и локализации проявления, продолжительности влиянию на качество жизни больных и т.п. При их описании оперируют следующими понятиями.

- **Тип А** — неблагоприятные побочные реакции, зависящие от дозы. Они обусловлены фармакологическими свойствами и токсичностью самого ЛС и/или его метаболитов (прогнозируемые неблагоприятные побочные реакции). Они предсказуемы (на основании знаний о механизме фармакологического действия лекарства), зависят от дозы препарата, для них характерна невысокая летальность. Примерами таких реакций служат лейкопения и агранулоцитоз при приеме клозапина, холестатическая желтуха при использовании хлорпромазина, гепатит и панкреатит при назначении оланзапина, усиление и пролонгация депримирующего эффекта, а также угнетение дыхания при совместном применении антипсихотических средств с препаратами, угнетающими деятельность центральной нервной системы (ЦНС). На долю побочных реакций этого типа приходится около 75% всех реакций на ЛС.
- **Тип В** — неблагоприятные побочные реакции, не зависящие от дозы. Их причинами наиболее часто являются реакции иммуноаллергического генеза, например, синдром Стивенса–Джонсона, анафилактический шок и т.п. (непрогнозируемые неблагоприятные побочные реакции). К этому типу реакций относят некоторые генетически детерминированные нарушения в синтезе определенных ферментных систем. Реакции повышенной чувствительности (в том числе идиосинкразия) достаточно редки, но серьезны и непредсказуемы. Возможны фотосенсибилизация и ангионевротический отек лица и конечностей при приеме хлорпромазина и оланзапина или васкулиты при применении флуоксетина. Примером развития идиосинкразии, рассматриваемой как генетически извращенная реакция на ЛС, связанная с генетически детерминированными дефектами ферментативных систем, может служить развитие печеночной порфирии вследствие индукции отдель-

ных микросомальных ферментов печени при приеме барбитуратов. Также отмечен высокий риск развития анафилактической реакции при приеме БЗД. В целом для этих побочных реакций характерна высокая летальность. Они составляют около 20% всех зарегистрированных неблагоприятных побочных реакций.

- **Тип С** — неблагоприятные побочные реакции преимущественно после длительной фармакотерапии, в результате которой у пациента могут развиться ятрогенные заболевания. Большинство этих реакций расценивают как серьезные, они зачастую уже необратимы в момент их выявления. К их числу относят синдром отмены, лекарственную зависимость, эффект кумуляции, развитие толерантности. Примерами таких реакций могут служить развитие нейролептической поздней дискинезии, синдром отмены при прекращении лечения БЗД, увеличение массы тела, развитие метаболического синдрома (МС) и сахарного диабета при применении некоторых антипсихотических препаратов, суицидальная наклонность (свойственная больным с депрессивными расстройствами), мания или гипомания при приеме СИОЗС и т. п.
- **Тип D** — неблагоприятные побочные реакции, отсроченные или отдаленные. В их основе лежат канцерогенные, мутагенные, тератогенные эффекты, нарушение репродуктивной сферы, которые могут возникать через некоторое время после проведенного лечения (через месяцы, годы). Примерами реакций этого типа могут служить нарушение менструального цикла, эректильная дисфункция и нарушение эякуляции при применении антидепрессантов и нейролептиков, развитие тератогенных эффектов при приеме хлорпромазина и фенобарбитала. Диагностика и прогнозирование реакций такого типа затруднены из-за отсутствия соответствующих научно-методических подходов.
- Некоторые авторы выделяют дополнительный, пятый тип неблагоприятных побочных реакций — непредсказуемая неэффективность лечения (**тип Е**).

Конечно, выделение вышеуказанных типов неблагоприятных побочных реакций носит преимущественно схематичный характер, поскольку в их развитии может участвовать несколько механизмов, что и определяет возможность возникновения одновременно нескольких неблагоприятных побочных реакций разного типа. Вместе с тем применение данной классификации позволяет добиться большего взаимопонимания в профессиональном сообществе. Она используется не только в работе национальных и региональных центров по изучению побочного действия лекарственных средств разных стран, но и в программе Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по международному мониторингу лекарств.

Развитие неблагоприятных побочных реакций часто обусловлено такими факторами риска, как возраст, масса тела, гендерные отличия, функциональное состояние внутренних органов, особенно печени и почек, наличие сопутствующих заболеваний и генетически определенный полиморфизм генов отдельных ферментных систем организма.

Не преуменьшая значения этих факторов, следует понимать, что, вероятно, основной причиной появления таких реакций являются особенности профиля био (нейро)химической активности самого психотропного препарата. Возникновение большого количества ПЭ при лечении трициклическими антидепрессантами (ТЦА) объясняют тем, что эти средства, помимо воздействия на катехол/индоламиновую системы, также блокируют другие рецепторы (в частности ацетилхолиновые и гистаминовые). Если известно, что больной чувствителен к таким дополнительным рецепторным влияниям, ему не следует назначать препараты с подобными свойствами. Кроме того, часть ПЭ можно рассматривать как проявления основного механизма действия препарата. Так, прием антипсихотических средств из группы блокаторов D_2-рецепторов сопровождается развитием экстрапирамидного состояния (ЭПС), а отдельных БЗД-производных — сонливостью. В таких случаях для уменьшения тяжести неизбежных побочных реакций

или применяют дополнительные лекарственные средства (холинолитические препараты для купирования ЭПС), или заменяют препарат (например, вместо бензодиазепинового транквилизатора назначают анксиолитик небензодиазепинового ряда). Часть ПЭ возникает в начале приема препарата и быстро проходит. К примеру, тошнота при приеме СИОЗС и венлафаксина или седация на начальных этапах лечения миртазапином. Поздние побочные реакции нередко противоположны ранним. Так, первичную активацию и тревогу при назначении СИОЗС сменяют проявления апатии при их продолжительном применении. Идиосинкратической принято называть совершенно необычную или очень редкую реакцию пациента на препарат. Примером может служить появление у некоторых больных психомоторного возбуждения в ответ на прием диазепама.

Вместе с тем тактика рациональной ПФТ должна быть основана на результатах оценки комплекса различных данных. В число обязательных показателей наряду с показателями, отражающими профили активности и безопасности выбранного для применения психотропного препарата, входят клинико-социальные и личностные особенности больного.

Принципы, связанные с больным

Основной диагноз

Правильно установленный диагноз определяет выбор оптимального психотропного препарата. Ошибка, допущенная при диагностике, может привести не только к упущенным возможностям лечения, но и стать причиной ухудшения состояния. Неудача в лечении или экзацербация (обострение) психических расстройств требует повторной оценки диагноза вплоть до его пересмотра.

Наличие сопутствующих интеркуррентных (соматических, инфекционных, эндокринных и др.) заболеваний необходимо выяснять уже при первом обследовании больного. Нередко такие заболевания влияют на формирование психопатологических симптомов, например, некомпенсированный тиреотоксикоз может привести к развитию депрессии. В этих случаях следует назначать те психотропные средства, которые могут быть минимально опасны для обострения сопутствующей патологии.

Особого внимания при проведении лекарственной терапии требуют больные преклонного возраста и беременные. Больные старших возрастных групп, как правило, страдают различными интеркуррентными заболеваниями (соматическими, эндокринными и др.) и часто нарушениями мнестико-гностических функций. Полученные данные сравнительных исследований указывают на целесообразность применения у этой категории пациентов препаратов, обладающих слабым холинолитическим эффектом, с преимущественным выбором для терапии психотропных средств современного ряда. Тактика лечения в этих случаях, на чем делают акцент авторы, должна предусматривать первоначальное применение низких или даже очень низких доз с медленным последующим их повышением. При этом предлагают использовать простой способ дозирования, в частности однократный суточный прием препаратов, хотя при больших дозах допускается возможность разделения суточной дозы на несколько приемов. При терапии этих больных, что специально выделяют в публикациях, должна быть предусмотрена организация психообразовательных занятий с их родственниками и опекунами. Рекомендации, касающиеся проведения психофармакотерапии больным в период беременности, приведены в специальной главе руководства. Частично они содержатся в других главах в разделах, касающихся безопасности применения того или другого класса психотропных препаратов.

Эффективность предшествующего лечения

Препарат следует подбирать с учетом результативности предшествующего лечения больного (комплаенс, эффективность, профиль побочных эффектов). Если определенное ЛС оказало хороший лечебный эффект, его стоит рекомендовать повторно. Однако иногда по неясной причине

ранее эффективный препарат перестает помогать пациенту, или его использование приводит к развитию серьезных побочных эффектов. Такие случаи неэффективной психофармакологической терапии — серьезное подтверждение необходимости разработки методов фармакогенетического тестирования больных.

Учет фармакологического действия (показателей фармакокинетики) препарата

Все психотропные ЛС отличает гетерогенность индивидуального ответа, поскольку на чувствительность и толерантность к ним влияют как генетические, так и средовые факторы. Повседневная практика показывает, что препарат может быть совершенно не эффективным для большинства, но оказать существенную помощь конкретному больному. Подобные факты требуют тщательного изучения, необходимого для понимания, какой группе пациентов какие препараты показаны. Именно поэтому внимание психофармакологов фокусируется прежде всего на генетическом анализе ферментов, которые отвечают за лекарственный метаболизм и функционирование ЦНС в целом. Согласно установленным данным, даже внутри одного класса препараты различаются молекулярной структурой, типами связей с нейротрансмиттерными системами, нюансами фармакокинетики, наличием или отсутствием активных метаболитов и связей с белками. Эти различия в комплексе с индивидуальными биохимическими особенностями влияют на профили эффективности, переносимости и безопасности терапии у конкретных больных. Многообразие нейрофармакологических факторов, часто даже не вполне известных, трудно учесть и предсказать индивидуальный эффект. С этой целью используются показатели фармакокинетики и фармакодинамики препарата, которые позволяют сориентироваться в закономерностях его действия. Подробная характеристика этих показателей приведена выше в специальной главе. Разная выраженность фармакотерапевтического ответа у отдельных пациентов обусловлена индивидуальной чувствительностью к психотропному препарату, что, в первую очередь объясняется, генетическими особенностями организма. К числу таких особенностей относится полиморфизм генов, кодирующих молекулы-мишени лекарственных средств (рецепторы, ферменты, ионные каналы и др.) и генов, продукты которых вовлечены в патогенетические процессы. В зависимости от скорости метаболизма ЛС выделяют следующие группы людей.

- Активные метаболизаторы — индивидуумы, у которых активность ферментов, участвующих в метаболизме ЛС, не изменена (большинство населения).
- Медленные метаболизаторы — носители мутаций генов конкретного фермента, участвующего в метаболизме ЛС. Эти мутации приводят к синтезу «дефектного» фермента (с низкой активностью) либо полному прекращению его синтеза. Медленный метаболизм приводит к кумуляции препарата в организме и развитию нежелательных лекарственных реакций (побочных эффектов). Следовательно, пациентам этой группы психотропные препараты следует назначать в меньших дозах.
- Быстрые или сверхактивные метаболизаторы — носители мутантных генов, приводящих к синтезу ферментов метаболизма с высокой активностью, что вызывает быстрое снижение концентрации ЛС в плазме крови. Из этого следует, что для пациентов этой группы назначаемая дозировка должна превышать среднюю терапевтическую дозу. Выявление конкретных аллельных вариантов генов (полиморфизмы) и проведение фармакогенетического тестирования позволяют заранее прогнозировать эффективность и безопасность ПФТ, а следовательно, индивидуально подойти к выбору лекарственного препарата и режима его дозирования.

Согласие больного на прием психотропного лекарства

Согласие, которое подтверждает больным в письменной форме — абсолютно

необходимое условие проведения психофармакотерапии, что предусмотрено Законом РФ от 02 июля 1992 г. № 3185–1 «О психиатрической помощи и гарантиях прав граждан при ее оказании». Предлагая препарат, пациенту разъясняют причины и преимущества данного лечебного средства. Больные с большей готовностью принимают лекарство, если понимают, для чего оно назначено.

Надо признать, что у врачей нет больше монополии на знания в отношении того, какие психотропные препараты предлагает фармакологический рынок. В настоящее время больные сами нередко ищут лекарственные схемы в различных справочниках, включая Интернет. Однако понимание клинического контекста, делающего в конкретном случае одно лекарство предпочтительнее другого, по-прежнему остается прерогативой врача.

Взаимоотношения между больным и врачом

Результаты медикаментозного лечения существенно зависят от взаимоотношений между больным и врачом (Незнанов Н.Г., Вид В.Д., 2007). Только надежные доверительные отношения способны сгладить страх и неуверенность больного, особенно при отсутствии у него опыта применения психотропных средств (впервые заболевшие), а также при наличии проявлений терапевтической резистентности. Успех терапии во многом определяется еще и тем, насколько семейное окружение пациента вовлечено в реализацию лечебного плана. Это такое влияние среды, которое может оказывать и необходимую поддержку больному, и, напротив, играть роль дополнительного фактора дистресса в периоды как стационарного, так и амбулаторного лечения.

Принципы, связанные с врачом

Отношение к психофармакотерапии

Врачи, изначально отдающие предпочтение психотерапии, зачастую недооценивают возможности психотропных средств. Напротив, психиатры, предпочитающие медикаментозное лечение, нередко пренебрегают психотерапией. Следовательно, в случае одновременной терапии больного у психиатра и психотерапевта важно осознавать необходимость профессиональной консолидации и избегать противостояния, в центре которого окажется пациент.

Выбор препарата

Не является секретом, что у большинства врачей на основании собственного клинического опыта есть любимые препараты. Достаточно часто удачный опыт лечения тем или иным лекарством, особенно в начале профессиональной практики, может сформировать уверенность в его эффективности, и в ситуации выбора врач в первую очередь назначает это средство. Однако предпочтение при назначении того или иного ЛС должно главным образом основываться на доказательных результатах исследований, проведенных с использованием принципов надлежащей клинической практики (GCP), мнении экспертов и/или авторитетного специалиста в данной области. При этом не следует переоценивать роль данных, полученных от маркетинговой активности фармацевтических фирм производителей того или иного лекарства. Необходимо также учитывать возможности больного в отношении финансовой составляющей назначаемого лечения.

Уверенность в терапевтическом эффекте препарата

Практикующему врачу необходимо обладать достаточными знаниями о действии назначаемого психотропного средства. Тем не менее это не исключает ситуации, в которой он может быть недостаточно уверен в дозировке или вероятности развития ПЭ конкретного лекарства у конкретного пациента. Возможна обратная ситуация, когда врач настолько переоценивает возможности препарата, что настаивает на продолжении его приема, игнорируя длительное отсутствие положительного результата. Оптимальный способ, помогающий либо укрепить уверенность в лекарстве, либо отказаться

от его дальнейшего использования у конкретного больного — получение дополнительной информации о препарате (литературные данные, мнение коллег и др.).

Динамический принцип терапии

Динамический принцип подразумевает соблюдение следующих основных правил. Прежде всего необходим повседневный обоснованный контроль психического и соматического состояния больного с анализом происходящих в ходе терапии изменений. Принимая установление показаний и начало лечения за исходный пункт, учитывая прежде всего клинические закономерности и прогностические тенденции точно квалифицированного заболевания, его формы, типа и этапа течения, врач проводит клинический анализ происходящих изменений и оценивает возможности развития психопатологической симптоматики под влиянием применяемых медикаментов. В то же время знание психофармакологических свойств препарата позволяет анализировать и корригировать другой ряд изменений — симптоматику, искусственно привносимую в клиническую картину собственно психотропным действием и побочными эффектами. Таким образом, количественная и качественная оценка изменений в клинической картине состояния при знании основных закономерностей течения заболевания и особенностей влияния психофармакотерапии позволяет не только правильно оценивать происходящие изменения, но и своевременно устранять нежелательные и стимулировать положительные сдвиги. Иными словами, создается конкретная возможность сознательно управлять лечебным процессом.

При определении терапевтической дозы следует учитывать, что ожидаемый эффект зависит не только от психического состояния больного, но и будет определяться рядом других обстоятельств: особенностями метаболизма используемого препарата, наличием сопутствующих заболеваний и их медикаментозной терапией, использованием данного средства в схеме предшествующего лечения. Дозы лекарств, применяемые в клинической практике для лечения того или иного психического расстройства, нередко отличаются от тех, которые были установлены для их купирования в ходе предварительного клинического изучения. Известно также, что выраженность лечебного эффекта психотропных средств не всегда напрямую зависит от концентрации препарата в плазме крови. Поэтому индивидуальный подбор не только конкретного психотропного препарата, но и его дозы являются необходимыми условиями для проведения рациональной психофармакотерапии. Иногда в лечении больного целесообразно применение максимальных доз, указанных в инструкции к препарату, но перед их назначением требуется тщательно оценить предполагаемые выгоды и степень риска.

При проведении лечения врачу следует избегать необоснованно длительного назначения некоторых психотропных средств (например, производных БЗД), что может сформировать зависимость от них.

Принцип клинической обоснованности терапии

Для большинства психических заболеваний характерны хроническое течение и рецидивирование, что требует длительного, а зачастую неопределенно длительного лекарственного лечения. В настоящее время общепринятым является выделение трех этапов психофармакологических воздействий: купирование нарушений (инициальный), долечивание (стабилизации состояния) и противорецидивный (профилактический). Врачу необходимо ясно представлять себе задачи, которые требуют решения на каждом этом этапе с использованием равных по значимости принципов клинической обоснованности и динамичности лекарственных воздействий, в понимании С.Н. Мосолова (2007). Их применение позволяет избежать угрозы хронизации симптомов и развития толерантности к проводимой психофармакотерапии.

В отношении продолжительности поддерживающей антипсихотической терапии в литературе приводятся данные о том,

что после первого (инициального) приступа она должна проводиться в течение не менее 2-х лет, после повторных — минимум 5 лет, при частых обострениях — пожизненно. Эти данные в целом совпадают с рекомендациями ВОЗ (2001), согласно которым поддерживающая терапия продолжается не менее года после первого эпизода болезни, 2–5 лет — после второго и более длительных периодов у больных, перенесших несколько эпизодов.

Принцип комплексной диагностики психического расстройства

Этот принцип предполагает, наряду с клиническими показателями, использование врачом результатов параклинических обследований больного: лабораторных, психологических, инструментальных (в том числе нейровизуализационных) и др. Не вызывает сомнений, что, впрочем, неоднократно подчеркивалось современными авторами (Александровский Ю.А., 2007; Горобец Л.Н., 2007; Петрюк Т.П., 2009; Смулевич А.П., 2011; Краснов В.Н. и др., 2012 и др.), что привлечение для диагностики объективных показателей позволяет перевести вектор лечения от симптоматически к патогенетически ориентированному уровню.

Вместе с тем врач должен допускать возможность неэффективности реализации избранной им тактики лечения. В этой ситуации необходим повторный подробный анализ данного случая заболевания. При его проведении врачу, согласно разработанным рекомендациям, необходимо получить ответы на следующие вопросы.

Во-первых, верен ли первоначальный диагноз? Отвечая на этот вопрос, следует уточнить данные анамнеза для исключения или выявления пропущенного соматического заболевания или немедицинского употребления психоактивных средств, которые могут вызывать сходную психопатологическую симптоматику. Во-вторых, относятся ли отмеченные симптомы к основному заболеванию или это ПЭ терапии? Непереносимость ПЭ является частой причиной неудач в лечении. В-третьих, была ли назначенная доза ЛС адекватной для лечения данного случая? В ряде случаев целесообразно определить содержание психотропного препарата в плазме крови для уточнения особенностей его метаболизма. В-четвертых, не существовало ли фармакокинетического или фармакодинамического взаимодействия, снизившего эффективность психотропного лечения? При наличии сопутствующей фармакотерапии необходимо свести к минимуму или временно отменить (если это возможно) прием других лекарственных форм. **В-пятых, соблюдал ли пациент прием ЛС так, как оно было назначено? Нарушение комплаенса обнаруживается весьма часто, когда больному было назначено более одного препарата и/или он должен был принимать лекарства несколько раз в течение суток. Причиной отсутствия комплаенса могут быть также ПЭ фармакотерапии, особенно, если больной не был о них заранее предупрежден. Нередко больные прекращают прием ЛС при улучшении состояния, поскольку считают, что уже здоровы и принимать лекарство больше не нужно.**

Полученные ответы позволят обеспечить бóльшую эффективность повторных курсов психофармакотерапии.

Использование показателей фармакоэпидемиологии и фармакоэкономики

Это взаимосвязанные области прикладной медицины, развивающиеся на стыке эпидемиологии и клинической фармакологии, экономики и фармакотерапии соответственно. Различия в терапевтических подходах, отмеченные фармакоэпидемиологическими исследованиями (ФЭпИ) в отдельных странах, необходимость их единообразия и приближения результатов клинических исследований к таковым в реальной практике стимулировали разработку медицинских стандартов и диагностически ориентированных клинических руководств. Их внедрение подразумевает не принудительное единообразие терапевтического процесса, а повышение уровня соответствия назначений

препаратов рекомендованным образцам на уровнях пациента и популяции. Тем самым индивидуализированный подход («лечить больного»), центральная концепция клинической фармакологии, уступает эпидемиологическому, свойственному управляемой модели болезни («лечить болезнь у больного») и центром внимания ФЭпИ становится клинический аудит (экспертиза качества) с поиском путей рационализации фармакотерапии на популяционном уровне.

В свою очередь, концепция экономической эффективности, знакомая ранее организаторам здравоохранения (ЗД), все увереннее входит в клинический лексикон и становится лейтмотивом высококачественного лечения. Один из аспектов качества медицинской помощи, по определению Федерального фонда обязательного медицинского страхования (ОМС), означает оптимальное использование ресурсов ЗД. Экономическая эффективность медикаментозного вмешательства свидетельствует о достижении максимального уровня терапевтического результата за приемлемую (наименьшую) для пациента, лечебно-профилактического учреждения (ЛПУ) или общества цену. Фармакоэкономический анализ — методология определения совокупных (медицинских и социальных) издержек болезни, их изменения при выборе различных ЛС и схем лечения на различных этапах оказания медицинской помощи. Отправной точкой развития фармакоэкономических исследований (ФЭкИ) стал рост медицинских затрат при применении более безопасных и эффективных, но, как правило, дорогостоящих ЛС.

Растущее научно-прикладное значение отечественных ФЭпИ и ФЭкИ объясняется рядом объективных предпосылок: реформированием психиатрических служб; появлением новых поколений психотропных средств (ПС) на фармацевтическом рынке и широким диапазоном их отпускных цен, не связанных непосредственно с результатами лечения; усилением роли медикаментозной составляющей в терапевтическом процессе; вниманием к оценке фармакотерапии с ориентацией на отдаленный (конечный) результат; разработкой стандартов (протоколов) лечения отдельных психических болезней и укреплением позиций формулярной системы в психиатрии и др.

Рациональная психофармакотерапия

Рациональная психофармакотерапия определяет выбор ЛС, соответствующего современным представлениям о безопасности и обладающего наилучшими, по сравнению с другими, терапевтическими возможностями, соотношением затраты/доказанный эффект (клинический или социальный). Многосторонняя ФЭк сравнительная оценка (обычно сравниваются две возможности медикаментозного лечения одной болезни) комплекса последствий и результатов выбора и применения препарата совмещает традиционные показатели безопасности, переносимости и эффективности ЛС с экономическими (ресурсопотреблением) и социальными. К последним относят улучшение социального функционирования (СФ) и качества жизни (КЖ) не только пациентов, но и их близких (последние аспекты отличают ФЭкИ от ФЭпИ).

При этом показывают, в какой степени увеличившиеся затраты на приобретение ЛС компенсируются достигнутыми уровнями безопасности или успеха: уменьшением других медицинских расходов (сокращением потребности в дорогостоящих больничных службах) и гуманизацией терапевтического процесса. Это особенно важно для стран с низкими ассигнованиями на психиатрическую помощь и для оценки ЛС нового поколения. Экономическая эффективность терапии не означает непременного удешевления терапевтического процесса. С помощью ФЭкИ обосновывают рентабельность вложения дополнительных средств в лечебный процесс (при внедрении дорогостоящих ЛС), когда планируемой целью становится достижение более широких терапевтических целей, нежели, скажем, выписка пациента из больницы. Так, ФЭк анализ определяет экономическую целесообразность достижения стратегической

цели медицинского вмешательства (улучшения СФ и КЖ пациента) как средства снижения бремени психических болезней, в основном формируемого социальными издержками.

Фармакоэкономический обоснованный выбор

ФЭк обоснованный выбор конкретного медикаментозного вмешательства позволяет достичь максимального терапевтического результата наиболее безопасным и экономически выгодным путем, то есть рационализировать затраты на лекарственное обеспечение и лечение. ФЭкИ фокусируется на оптимальном варианте, когда альтернативная лекарственная стратегия — более дешевая и эффективная (доминирует в сравнительном анализе), нежели традиционная. Менее ясно решение, когда более дешевое ПС приводит к худшим результатам: взвешиваются величина экономии и сопутствующее ухудшение результатов лечения. При одинаковой стоимости ПС учитывают результаты лечения, а при сравнимых безопасности и эффекте, естественно, предпочтительнее дешевое. ФЭк преимущество более дорогого ПС означает, что совокупные издержки болезни при достижении единицы успеха терапии будут ниже, чем при традиционном лечении, значит, возможен экономический возврат медицинских и/или социальных затрат (эффект возмещения).

Биопсихосоциальная парадигма оказания психиатрической помощи подразумевает целостную оценку результатов психофармакотерапии. Напротив, фрагментированная оценка результатов лечения и медицинских затрат приводит к конфликтам экономических интересов потребителей результатов ФЭкИ.

Понятие спектра психотропной активности

Главная особенность психофармакологических препаратов, которая отличает их от других ЛС, состоит в особом тропизме к нарушенным психическим функциям. Доказательством непосредственной связи психопатологической симптоматики с медикаментозным влиянием служит прямая зависимость симптоматики от назначения или отмены терапии.

Однако если симптомы заболевания благодаря лекарству исчезли, это не означает, что оно перестало действовать. Более того, зачастую именно симптоматика, индуцированная воздействием лекарства, продолжает определять состояние больного, и устраняется она только после отмены препарата. При этом речь идет о расстройствах, обусловленных уже не столько психотропным, сколько нейротропным влиянием этих ЛС. К примеру, при терапии антипсихотиками они выражаются в виде своеобразных и довольно хорошо изученных нейролептических синдромов, охватывающих различные стороны патологии ЭПС. Эти неврологические нарушения всегда сопровождаются собственными психическими расстройствами, на что указывали в свое время Delay, Deniker (1961 г.). Как и собственно психотропное действие, такие психопатологические расстройства следует дифференцировать от симптоматики психоза или невротических состояний и анализировать отдельно.

Согласно клиническим представлениям отечественной психиатрической школы, психическое заболевание отражает патологический процесс, происходящий не только на уровне ЦНС, но и всего организма в целом. Поэтому от ЛС, терапевтически действующих на психоз или невротические расстройства, следует ожидать не только психотропного и нейротропного, но и соматотропного действия, то есть воздействия на целостный организм. Это обстоятельство иногда игнорируется в зарубежной психофармакологической литературе, когда исходя из психогенетического понимания природы психических нарушений, ПФТ как биологическому методу лечения отводится вспомогательная роль по сравнению с психотерапией.

Как показано многочисленными сравнительными исследованиями всех наиболее активных психотропных средств, каждое из них имеет индивидуальные, присущие

только данному препарату, психофармакологические свойства (собственно психотропное, нейротропное, соматотропное).

Для психиатра, осуществляющего лечение психического заболевания, индивидуальные собственно психотропные свойства препарата представляют наибольший интерес, поскольку, являясь постоянной характеристикой, определяют спектр его терапевтической активности. В зависимости от химической структуры, фармакологических и фармакокинетических свойств, биотрансформации в организме, в психотропных свойствах препарата преобладают те или иные основные эффекты, которые позволяют относить его к определенному классу психотропных средств.

Если препарат в основном вызывает какой-либо вариант затормаживающего действия, то, конечно, главное направление его назначения адресуется к синдромам с возбуждением. И наоборот, использование этого же препарата для больного, в состоянии которого преобладает заторможенность, вызовет суммацию симптомов торможения. Те же закономерности выявлены при назначении препарата с основным стимулирующим действием больным с преобладанием заторможенности (положительный эффект) или возбуждением (отрицательный эффект).

Седативные и активирующие компоненты собственно психотропного действия, в свою очередь, не всегда выступают изолированно, а сочетаются с дополнительными характеристиками препарата. Так, есть антипсихотики и транквилизаторы, у которых основное затормаживающее действие сочетается со своеобразным активирующим компонентом. Аналогичный феномен отмечен в психотропных свойствах психоаналептических препаратов — существуют антидепрессанты с затормаживающим действием. Таким образом, основным параметром собственно психотропной активности препарата является затормаживающее в чистом виде или с оттенком активизации и, наоборот, стимулирующее с оттенком заторможенности действие.

Следующим параметром, который выявляется лишь при взаимодействии психотропного средства с той или иной психопатологической структурой, является так называемое общее и избирательное антипсихотическое действие. Под общим антипсихотическим действием понимается глобальное, недифференцированное, общее редуцирующее влияние на психоз. Этот глобальный компонент активности препарата вызывает целостное, равномерное, довольно гармоничное, одномоментное воздействие на все многообразие психопатологических проявлений заболевания в сторону их обратного развития. Общее антипсихотическое действие ведет к общему снижению уровня психоза, замедляя темп его прогредиентности, способствуя переходу прогредиентного течения в стационарное, а в благоприятных случаях и в регредиентное течение. Кроме того, в результате целостного воздействия на клиническую картину психоз можно оборвать, поэтому общее антипсихотическое действие иногда называют обрывающим. Эта характеристика определяет силу психофармакотерапевтического действия препарата, и по этому критерию оправданно разграничение отдельных групп психотропных средств на слабые и сильные или, как это принято, на малые и большие (антипсихотики, антидепрессанты и транквилизаторы). Избирательное антипсихотическое действие характеризует способность препарата прицельно (элективно) воздействовать на определенные психопатологические проявления, определяя симптомы-мишени данного медикамента. Эти свойства определяют основные направления психотропной активности и имеют первостепенное значение для выбора препарата (или препаратов) в соответствии с психопатологической структурой состояния.

Наряду с этим следует учитывать еще одно существенное звено в действии практически всех психофармакологических средств — их эмоциотропное действие, т.е. отчетливую нормализацию аффективных нарушений. В ходе адекватного психофармакотерапевтического воздействия, как правило, прежде всего, нормализуется эмоциональная сфера, вслед за этим происходит редукция остальной психопатологической симптоматики и синдрома в целом. Эта закономерность

меньше выражена в группе мощных антипсихотиков, у которых сильное общее и избирательное антипсихотическое действие преобладает над эмоциотропным.

Таким образом, спектр психотропной активности психотропного средства формируется в результате разного соотношения составляющих его основных ингредиентов (**рис. 4.2**).

Своеобразные сочетания этих параметров в каждом применяемом психотропном средстве определяют индивидуальные, только ему присущие свойства. По этой причине, в отличие от глобального и недифференцированного действия шоковых методов, каждое психотропное средство обладает довольно разнообразным спектром воздействий, позволяющих использовать их при клинически обоснованных показаниях. Лечение эффективно при полном соответствии спектра психотропной активности выбранного препарата психопатологической структуре состояния. Иными словами, все перечисленные выше свойства препарата должны адресоваться и соответствовать всем сторонам статуса больного.

Таким образом, все указанные методические решения характеризуют первую психофармакологическую сторону подхода к установлению точных показаний к лечению.

Вторая часть — клиническая — состоит в точной психопатологической квалификации состояния, его синдромологической структуры с обязательной оценкой основных, определяющих в данный момент расстройств и второстепенных, как бы вторичных по отношению к ведущему синдрому. Наряду с этим не меньшее значение имеет оценка не только диагностической рубрики психического расстройства, но и его стадии, этапа, общих закономерностей его развития и прогноза, поскольку все эти и многие другие факторы имеют значение для правильного подбора лечения. Отсюда следует, что углубленное знание клинической психиатрии на современном этапе приобретает решающее значение, так как вне этого невозможна эффективная терапия. Установление клинически обоснованных показаний к ПФТ представляет адекватный синтез достоверной оценки клинической картины состояния и подбора одного или нескольких психотропных средств, спектр психотропной активности которых точно соответствует психопатологической характеристике больного.

Классификация психофармакологических препаратов

В настоящее время при классификации психофармакологических препаратов используется два подхода. Первый основан на химической формуле психотропного

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ

- Собственно психотропное действие, проявляющееся в характерном для каждого препарата (группы препаратов) влиянии на аффективное состояние любого человека
- Индивидуальный спектр психотропной активности, отражающий тропизм действия к психопатологическим проявлениям (синдромам)
- Избирательная антипсихическая (антиневростическая) активность, выражающаяся как в общем, так и в избирательном (элективном) воздействии терапии на симптомы-мишени
- Соматотропное действие
- Нейротропное действие

Рис. 4.2. Базисные клинико-терапевтические характеристики действия психофармакологических препаратов (адаптировано из книги: *Александровский Ю.А.* Пограничные психические расстройства. — М., 2007)

средства и преимущественно используется при создании нового лекарства и в области клинической психофармакологии. Во втором находят отражение одновременно как (нейро) фармакологические показатели, так и характеристики терапевтической активности того или иного психотропного средства. В Руководстве предпочтение отдано рассмотрению классификаций второго вида, которые включают препараты, соответствующие потребностям клинической практики медицинских учреждений.

Необходимость систематизации психофармакологических препаратов в связи с большим количеством и разнообразием их действия возникла уже в конце 1950-х гг. и привела к созданию первой классификации, предложенной J. Delay и P. Deniker (1961 г.). Современный модифицированный вариант этой классификации включает 4 класса психотропных средств.

- I класс — психолептики.
  - Антипсихотики (нейролептики):
    - с преимущественно седативным действием (хлорпромазин, левомепромазин, хлорпротиксен и др.);
    - с мощным антипсихотическим (инцизивным) действием (зуклопентиксол, галоперидол, трифлуоперазин и др.);
    - с преимущественно стимулирующим (дезингибирующим) действием (сульпирид, амисульприд и др.);
    - атипичные антипсихотики (II и III поколений) (клозапин, оланзапин, зипрасидон, рисперидон, сертиндол, арипипразол и др.).
  - Анксиолитики, или транквилизаторы (агонисты бензодиазепиновых, 5-HT-рецепторов, а также препараты разного типа действия).
- II класс — психоаналептики.
  - Антидепрессанты (тимоаналептики):
    - с преимущественно седативным действием (тримипрамин, амитриптилин, миансерин, флувоксамин и др.);
    - со сбалансированным действием (мапротилин, пирлиндол, сертралин, пароксетин и др.);
    - с преимущественно стимулирующим действием (ингибиторы МАО, флуоксетин и др.).
  - Психостимуляторы (мезокарб, кофеин).
  - Нейрометаболические стимуляторы (ноотропы):
    - с седативными свойствами (аминофенилмасляной кислоты гидрохлорид, никотиноил гамма-аминомасляная кислота, производные ГАМК и др.);
    - с психостимулирующими свойствами (пиритинол, ГАМК и соли ГАМК и др.).
- III класс — психодислептики (ЛСД, мескалин и др.).
- IV класс — тимоизолептики, или нормотимики (соли лития, карбамазепин, соли вальпроевой кислоты и др.).

Основная структура клинико-фармакологических классификаций, используемых в настоящее время, практически соответствует приведенной выше. Почти каждая систематика включает лечебные средства, полиморфизм клинического эффекта которых делает обоснованным отнесение их в разные фармакологические группы.

В **табл. 4.1** приведена классификация, разработанная экспертами ВОЗ (2004). Она адаптирована для настоящего руководства и включает ряд отечественных препаратов. В ней приведены только основные представители каждой химической группы, которые наиболее известны и применяются во врачебной практике на территории Российской Федерации.

Эта классификация в определенной мере условна и не лишена недостатков, главный из них — сложность оценки по узким критериям классификационных правил многофакторности воздействия психотропных препаратов. Известно, что, кроме основного антипсихотического действия, большинство нейролептиков оказывают седативный и анксиолитический эффекты, потенцируют действие средств, угнетающих ЦНС (средства для наркоза, наркотические анальгетики, снотворные средства, алкоголь). Вместе с тем многие антидепрессанты (например,

Таблица 4.1. Классификация психофармакологических препаратов

Класс	Химическая группа		Международные непатентованные наименования
Нейролептики (антипсихотики)	Фенотиазины		Хлорпромазин, промазин, тиоперазин, перициазин, алимемазин
	Пиперазиновые производные		Перфеназин, трифлуоперазин, флуфеназин, зипрасидон
	Пиперидиновые производные		Тиоридазин
	Бутирофеноны		Галоперидол, дроперидол
	Тиоксантены		Хлорпротиксен, зуклопентиксол, флупентиксол
	Бициклические производные		Рисперидон
	Атипичные трициклические производные		Клозапин
	Производные бензазепинов		Оланзапин
	Производные бензамидов		Сульпирид, амисульприд, тиаприд
	Производные хинолинона		Арипипразол
Антидепрессанты	Трициклические		Амитриптилин, имипрамин, кломипрамин, тианептин
	Тетрациклические		Миансерин, мапротилин, пирлиндол, миртазапин
	Бициклические		Циталопрам, эсциталопрам, сертралин, пароксетин
	Моноциклические		Флуоксетин, флувоксамин
	Ингибиторы МАО		Ниаламид*, пирлиндол, моклобемид
Нормотимики	Соли металлов		Соли лития
	Из других фармакотерапевтических групп		Антиконвульсанты: карбамазепин; соли вальпроевой кислоты; блокаторы медленных кальциевых каналов: верапамил
Транквилизаторы	БЗД		Диазепам, хлордиазепоксид, нитразепам, клоназепам, бромдигидрохлорфенилбензодиазепин
	Триазолбензодиазепины		Алпразолам
	Производные дифенилметана		Бенактизин*, гидроксизин
	Гетероциклические производные		Буспирон, зопиклон, золпидем
Психостимуляторы	Производные	Сиднонимина	Мезокарб, фепрозиднин
		Пуринов (ксантина)	Кофеин
Ноотропы и вещества с ноотропным компонентом действия	Производные	Пирролидона	Пирацетам, фенилпирацетам*
		Пиридоксина	Пиритинол
		Девинкана	Винкамин, винпоцетин
	Циклические производные гамма-аминомасляной кислоты		Гопантеновая кислота, аминофенилмасляная кислота, гамма-аминомасляная кислота
	Аналоги метаболитов головного мозга		Деанола ацеглумат
Лекарственные средства из других фармакотерапевтических групп	Аминокислоты		Глицин
	Антагонисты опийных рецепторов		Налоксон, налтрексон
	D_2-дофаминомиметики		Бромокриптин
	Аналог тиреотропин-рилизинг-гормона		Протирелин
Психодислептики**	Производные	лизергиновой кислоты	ЛСД
–	–	Индола	Псилоцибин
		Фенилэтиламина	Мескалин, канабиоиды
		других веществ	Фенциклидин

** – препараты как ЛС в отечественной и зарубежной медицинской практике не применяются; приведены для информации.

СИОЗС) практически лишены седативных свойств, но обладают выраженным анксиолитическим действием. У ряда антидепрессантов, обладающих также стимулирующим действием на ЦНС (ингибиторы МАО, моклобемид, флуоксетин и др.), выявлена способность редуцировать фобические расстройства. Антидепрессанты из группы СИОЗС проявляют активность при лечении обсессивно-компульсивных расстройств. Наконец, из-за того что некоторые лекарства (например, глицин, пропранолол) заимствованы психиатрической практикой из других областей медицины, в классификации психотропных средств они в лучшем случае включены только в дополнительную группу. Подробная характеристика психофармакологических препаратов из этих основных классов и показания к их рациональному применению приведена в соответствующих главах руководства.

В заключение считаем необходимым отметить, что ПФТ является важнейшим, но не единственным средством современного лечения психических заболеваний. Терапевтическое воздействие будет не временным, симптоматическим, а приобретет патогенетическое значение и станет действительно рациональным при соблюдении следующих условий, отвечающих основным положениям биопсихосоциального подхода в психиатрии.

- Комплексность, которая предполагает постоянное сочетание психофармакологического лечения с психотерапией, социально-трудовой реадаптацией и мерами соматоневрологического лечебного воздействия.
- Клиническая обоснованность и дифференцированность психофармакотерапии как при выборе показаний, так и в динамическом плане исходя из повседневного анализа клинической картины, отражающей общие закономерности течения и прогноза заболевания у данного больного, а также всего комплекса психотропных, нейротропных и соматотропных воздействий препарата, которые могут как способствовать, так и препятствовать терапевтическому эффекту.
- Непрерывность терапевтического воздействия с преемственностью между стационарным и амбулаторным этапами при особом его значении в тех случаях, когда необходимо длительное и сочетанное медикаментозное и психосоциотерапевтическое лечение больных

Список литературы

1. *Абрамец И.И., Комиссаров И.В., Самойлович И.М. Синаптические эффекты ноотропов: механизмы вовлечения глутаматных рецепторов // Архив клин. эксп. мед. — 1996. — Т. 5 — № 1. — С. 73–79.*
2. *Аведисова А.С. Современная классификация антидепрессантов: возможности повышения эффективности и безопасности // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2000. — № 2. — С. 67–77.*
3. *Авруцкий Г.Я., Недува А.А. Лечение психически больных: Руководство для врачей. — М.: Медицина, 1988. — 528 с.*
4. *Александровский Ю.А. Пограничные психические расстройства: Руководство для врачей. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 720 с.*
5. *Арана Д., Розенбаум Д. Фармакотерапия психических расстройств. — М.: БИНОМ, 2004. — 416 с.*
6. *Биологические методы терапии психических расстройств. Доказательная медицина — клинической практике / Под ред. С.Н. Мосолова. — М.: Социально-политическая мысль, 2012. — 1080 с.*
7. *Вовин Р.Я. Некоторые аспекты лечения депрессивных расстройств // Депрессия и коморбидность / Под ред. А.Б. Смулевич. — М.: РАМН, 1997. — С. 221–226.*
8. *Воронина ТА. Современные проблемы фармакологии ноотропов: состояние и перспективы // Фармакол. и токсикол. — 1991. — № 2. — С. 6–11.*
9. *Горобец Л.Н. Нейроэндокринные дисфункции и нейропептическая терапия. — М.: Медпрактика, 2007. — 311 с.*
10. *Губский Ю.И., Шаповалова В.А., Кутько И.И., Шаповалов В.В. Лекарственные средства в психофармакологии. — Киев: Здоров'я, 1997. — С. 65–69, 246–250.*

11. Гурович И.Я., Любов Е.Б. Фармакоэпидемиология и фармакоэкономика в психиатрии. — М.: Медпрактика-М, 2003. — 264 с.
12. Зенков Л.Р. Роль окскарбазепина в терапии эпилепсии // Consilium medicum. — 2005. — Т. 7. — С. 8.
13. Ковалев Г.В. Ноотропные средства. — Волгоград: Нижне-Волжское книжное издательство, 1990. — 386 с.
14. Крылов В.И. Антидепрессанты в общемедицинской практике. Эффективность и безопасность терапии // ФАРМиндекс-Практик. — 2003. — Вып. 5. — С. 22–32.
15. Мазо Г.Э., Иванов М.В., Вовин Р.Я. Терапевтическая динамика и предикторы ответа на терапию при использовании селективных серотонинергических антидепрессантов // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2003. — № 2. — С. 49–52.
16. Машковский М.Д. Лекарственные средства. — М.: Медицина, 1996. — Т. 2. — 685 с.
17. Мосолов С.Н. Клиническое применение современных антидепрессантов. — СПб: Медицинское информационное агентство, 1995. — 568 с.
18. Мосолов С.Н. Основы психофармакотерапии. — М.: Восток, 1996. — 288 с.
19. Новые достижения в терапии психических заболеваний / Под ред. С.Н. Мосоова. — М.: Бином, 2002. — 624 с.
20. Петрюк П.Т. Принципы психофармакотерапии в психиатрии: характеристика основных современных принципов. Сообщение 2 // Психічне здоров'я. — 2009. — № 1. — С. 34–44.
21. Психиатрия. Национальное руководство. Краткое издание / Под ред. Ю.А. Александровского. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. — 624 с.
22. Психические расстройства в клинической практике / Под ред. А.Б. Смулевича. — М.: МЕДпресс-информ, 2011. — 720 с.
23. Руководство по психиатрии / Под ред. А.С. Тиганова. — М.: Медицина, 1999. — 712 с.
24. Смулевич А.Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях. — М.: Медицинское информационное агентство, 2003. — 432 с.
25. Смулевич А.Б. Дифференцированная терапия при депрессиях и коморбидной патологии // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2001. — Т. 3. — № 3. — С. 76–79.
26. Справочное руководство по психотропным и противоэпилептическим препаратам, разрешенным к применению в России / Под ред. С.Н. Мосолова. — М.: Бином, 2002. — С. 90–98.
27. American Psychiatric Association. Benzodiazepinedependence, toxicy and abuse. — Washington, DC: American Psychiatr. Association, 1990. — 254 p.
28. Calabrese J.R., Shelton M.D., Rapport D.J. et al. Current research on rapid cycling bipolar disorder and its treatment // J. Affect Disord. — 2001. — Vol. 67. — N. 1–3. — P. 241–255.
29. Emsley R., Oosthuizen P. Evidence-based pharmacotherapy of schizophrenia // Int.J. Neuropsychopharmacol. — 2004. — Vol. 7. — P. 219–238.
30. Goldstein J.M. Quetiapine fumarate (seroquel): a new atypical antipsychotic // Drugs today. — 1999. — Vol. 35. — N. 3. — P. 193–210.
31. Gordon O., Parker C. Is the diagnosis of melancholia important in shaping clinical management? // Curr. Opin. Psychiatry. — 2007. — Vol. 20. — N. 3. — P. 197–201.
32. Green M.F., Marshall B.D., Wirshing W. et al. Does risperidone improve verbal working memory in treatment-resistant schizophrenia? // Am.J. Psychiatry. — 1997. — Vol. 154. — P. 779–804.
33. Jordan S., Koprivica V., Chen R. et al. The antipsychotic aripiprazole is a potent, partial agonist at the human 5HT1A receptor // Eur.J. Pharmacol. — 2002. — Vol. 441. — P. 137–140.
34. Kane J.M., Eerdekens M., Lindenmayer J.P. et al. Long-acting injectable risperidone: efficacy and safety of the first long-acting atypical antipsychotic // Am J Psychiatry. — 2003. — Vol. 160. — P. 1125–1132.
35. Keck P.E. Bipolar depression: a new role for atypical antipsychotics? // Bipolar Disord. — 2005. — Vol. 7. — P. 34–40.

36. Lapin I., Oxenkrug G. Intensification of the serotoninergic processes as a possible determination of the thymoleptic effect // Lancet. — 1969. — Vol. 1. — N. 7587. — P. 132–136.
37. Lehman A.F. Developing an outcomes oriented approach for the treatment of schizophrenia // J. Clin Psychiat. — 1999. — Vol. 60. — P. 30–35. 38
38. Leucht S., Barnes T.R., Kissling W. et al. Relapse prevention in schizophrenia with new generation antipsychotics: a systematic review of exploratory meta-analysis of randomized controlled trials // Am.J. Psychiatry. — 2003. — Vol. 160. — N. 7. — P. 1209–1222.
39. Leucht S., Komossa K., Rummel-Kluge C. et al. A head to head comparison of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia // Am.J. Psychiatry. — 2009. — Vol. 166. — P. 152–163.
40. Nemeroff C.B., Entsuah A.R., Willard L. et al. Venlafaxine and SSRIs: Pooled remission analysis // Eur. Neuropsychopharmacol. — 2003. — Vol. 13. — Suppl. 4. — P. 255.
41. Potkin S.G., Cooper S.J. Ziprazidone and zotepine: clinical experience and use in schizophrenia and mood disorders / Eds. Buckley P.F., Waddington J.L. // The new drug therapies in clinical practice. — Oxford: Arnold, 2000.
42. Reveley M.A., Libretto S.E. RIS-GBR_31 investigators. Treatment outcomes in patients with chronic schizophrenia during long-term administration with risperidone // J. Clin. Psychopharrmacol. — 2004. — Vol. 24. — N. 3. — P. 260–267.
43. Rickel K., Chung H.R., Csanalosi I.B. et al. Alprezolam, clonazepam, imipramin, and placebo in outpatients with major depression // Arch. Gen Psychiatry. — 1991. — P. 52–69.
44. Sachs G.A., Rosenbaun J.F., Jones L. Adjunctive clonasepam for maintenance treatment of bipolar disorder // J. Clin. Psychopharmacol. — 1990. — P. 10–42.
45. Sadock B.J., Sadock V.A. Kaplan G.I. Sadock's comprehensive textbook of psychiatry. — Lippincott Williams & Wilkins Publishers: Philadelphia, Baltimore, New York, London, Buenos Aires, Hong Kong, Sydney, Tokyo, 2005. — Vol. 1. — P. 1–2054, Vol. 2 — P. 2055–4064.
46. Sarfati Y., Spadone C., Vanelle J.M., Lôo H. Calcium antagonists and lithium in preventive treatment of manic-depressive disorder // Encephale. — 1996. — Vol. 22. — N. 2. — P. 149–153.
47. Sartorius N., Fleishhacker W.W., Gjerris A. et al. The usefulness and uses of second generation antipsychotic medications // Curr. Opin. Psychiat. — 2002. — Vol. 15. — P. 1–51.
48. Sartorius N., Baghai T., Grunze H. et al. the use and usefulness of antidepressants a technical review of evidence by a task force of the CINP. — CINP Task Force, 2006. — 294 p.
49. Shatzberg A.F., Nemerof C.B. Essentials of clinical Psychpharmacology // Am. Psychiatric Publiching. — 2001. — 344 p.
50. Tollefson G.D., Beasley C.M., Tran P.V. et al. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and schizophreniform disorders: results of an international collaborative trial // Am J Psychiatry. — 1997. — Vol. 154. — N. 7. — P. 457–465.
51. Vieta E., Goikolee J.M. Atypical antipsychotics: new options for mania and maintenance therapy // Bipolar Disorder. — 2005. — Vol. 7. — Suppl. 4. — P. 21–33.
52. Yingling D.R., Utter G., Vengalil S., Mason B. Calcium channel blocker, nimodipine, for the treatment of bipolar disorder during pregnancy // Am.J. Obstet. Gynecol. — 2002. — Vol. 187. — N. 6. — P. 1711–1712.

Глава 5. Стандартизированные методы диагностики психических расстройств

- Информативность — адекватная характеристика объекта исследования.
- Различительная способность — отделение одного объекта исследования от другого.
- Надежность — совпадение в оценках объекта исследования разными исследователями.
- Воспроизводимость — совпадение оценок исследователей вне зависимости от влияния дополнительных факторов.

В психиатрии, однако, до настоящего времени отсутствуют инструментальные, клинико-лабораторные, генетические и морфологические методы, соответствующие этому «золотому стандарту» диагностики. Психопатологический метод также не может претендовать на этот «стандарт» из-за субъективизма и описательности. Преодоление ограничений данного метода требует соблюдения следующих условий.

- Четкое, однозначное определение единицы наблюдения (детализация основных характеристик, выделение облигатных и факультативных признаков единицы наблюдения).
- Количественная градация по степени выраженности единиц наблюдения с введением «диагностического порога».

Использование стандартизированных методов диагностики призвано решить следующие задачи:

- скрининговая оценка для выявления лиц с психическими нарушениями;
- квалификация текущего состояния в терминах категориальных единиц;
- классификация вариантов состояний или синдромов внутри группы расстройств;
- выявление корреляций с биологическими и генетическими показателями;
- исследование динамики психических нарушений в связи с проводимой терапией;
- решение экспертных вопросов;
- выбор и планирование терапии;
- оценка исхода;
- определение прогностически значимых показателей;
- сбор статистической информации.

Стандартизированные методики характеризуются надежностью и валидностью. **Надежность** показывает, являются ли результаты измерений воспроизводимыми, как точно они отражают состояние пациента

и насколько подвержены влиянию со стороны посторонних внешних факторов. К примеру, если тест предназначен для оценки уровня депрессии на момент исследования и если он надежен, то измеряет именно профиль и выраженность депрессивных симптомов на настоящий момент и не принимает в расчет другие факторы, такие как особенности переживания пациента в прошлом при каких-либо психотравмирующих событиях. Кроме того тест не включает неясные вопросы или плохо сформулированные инструкции.

Тест-ретестовая надежность отражает, насколько стабильны показатели теста при повторном тестировании в течение короткого времени. Она определяется коэффициентом корреляции или (что предпочтительнее) коэффициентом внутригрупповой корреляции. Внутренняя надежность показывает уровень внутренней корреляции вопросов между собой. Ее высокий уровень свидетельствует о том, что вопросы не дублируются и измеряют именно требуемый показатель. Показатели этого типа обычно основаны на альфа-индексе Кронбаха. Результаты должны варьировать от 0,7 до 0,8, если предполагается использование теста для сравнения групп, но для классификации (т.е. целей индивидуальной диагностики) необходимы более высокие уровни — до 0,9.

Валидность характеризует содержательную адекватность теста, то есть измеряет ли тест именно тот параметр, который должен измерять. Выделяют содержательную, прогностическую, конвергентную и дискриминантную валидность.

- Содержательная валидность показывает степень отражения теоретической концепции, лежащей в основе теста.
- Прогностическая валидность является количественным выражением возможности прогнозирования состояния субъекта на основе результатов теста. Так, тесты на депрессию должны указывать в числе прочего на вероятность суицидального поведения.
- Конвергентная валидность показывает, насколько коррелируют результаты данного теста с аналогичными методиками и другими способами измерения анализируемого признака, к примеру один тест для определения депрессивных симптомов должен коррелировать с другими методами оценки депрессии.
- Дискриминантная валидность характеризует степень отличия полученных в ходе использования теста результатов от предсказанных.

Интегральными показателями ценности методики служат позитивная прогностическая сила (ППС), которая измеряет пропорцию лиц с высокими показателями по шкалам (используя заранее определенный интервал) теста среди тех, кто был действительно признан больным по результатам клинического интервью, и чувствительность, которая отражает пропорцию действительно больных среди набравших высокие показатели по тесту (Джекобсон Дж.Л., 2005).

Типы и виды шкал

В настоящее время в мире разработано и используется большое количество шкал, опросников, перечней признаков, предназначенных для оценки психического состояния больного. В свою очередь эти инструменты могут представлять самоопросники, заполняемые пациентом, и шкалы, заполняемые врачом, средним медицинским персоналом или лицами из ближайшего окружения больного.

Самоопросники полезны при решении следующих задач.

- Сбор анамнеза и формулировка клинических гипотез.
- Скрининг и диагностика психических расстройств.
- Определение необходимых направлений к дополнительным специалистам и/или на определенные исследования.
- Мониторинг изменений и реакций на проводимое лечение.
- Проведение исследований факторов, связанных с заболеваниями.

Шкалы, заполняемые врачом, предполагают, что сбор материала для оценки пациента по пунктам шкалы будет осуществляться на основании так называемого структурированного интервью, чтобы максимально стандартизировать объем

полученной информации, ее структуру и практически исключить субъективность восприятия или неполноценность собранных данных. Проведение стандартизированных интервью улучшает понимание специфических синдромов и позволяет задавать наиболее точные вопросы для выявления информации о психическом состоянии пациента. В этом плане **стандартизированное интервью** — ценный обучающий метод.

В отличие от обычного клинического опроса в стандартизированном интервью существуют специфические направления ведения опроса и получения определенной информации от больного. Формат такого интервью позволяет сопоставлять данные, которые собраны разными специалистами в разных учреждениях.

Полностью структурированное интервью определяет конкретные вопросы и порядок их предъявления. Формат определен и не может быть изменен интервьюером никаким образом. В **полуструктурированном интервью** вопросы и порядок их представления также определены, но могут быть изменены интервьюером при необходимости, так же как и области, покрываемые интервью. Полностью структурированное интервью дает высокую степень соответствия одного интервью другому и широко используется в эпидемиологических исследованиях, где необходимо опросить большое количество людей. Полуструктурированное интервью менее стандартизировано, но позволяет отступать от процедуры его проведения, чтобы задать уточняющие вопросы, повышающие валидность ответов нетипичных или тяжелых больных.

Использующиеся в практике тесты, опросники, шкалы и иные инструменты условно можно разделить на универсальные и специализированные. Первые служат для решения вопросов диагностики и основаны преимущественно на структурированных интервью. Вторая группа шкал предназначена для углубленного изучения отдельных синдромов, групп расстройств. Они оперируют большим набором признаков, целенаправленно ограниченных одним или несколькими симптомами, синдромами, состояниями или нозологией.

Универсальные шкалы[1]

Такие шкалы обычно оперируют стандартными категориями и нередко служат для решения статистических задач.

Одним из наиболее известных инструментов служит **комбинированное международное диагностическое интервью** (CIDI), которое было создано в рамках проекта, предпринятого Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) и американским Управлением по алкоголизму, наркоманиям и психическому здоровью (объединенный проект по диагностике и классификации психических расстройств и проблем, связанных с алкоголизмом и наркоманиями). Этот инструмент представляет исчерпывающее стандартизированное интервью, которое может применяться для выявления психических расстройств и обеспечивать диагностику согласно определениям и критериям нескольких диагностических систем. Основная версия CIDI ограничивается двумя диагностическими системами: МКБ-10 и DSM-III-R. CIDI предназначалось для применения в эпидемиологических исследованиях психических расстройств, но может быть также использовано для других клинических и исследовательских целей. CIDI может быть дополнено факультативными модулями диагностических единиц, не вошедших в основную версию, и дополнительными вопросами о тяжести, времени возникновения и исчезновения симптоматики.

В апробированной в России редакции опросник CIDI включает следующие разделы:

- демографические данные;
- расстройства, обусловленные употреблением табака;

[1] Здесь и ниже изложены только характеристики основных шкал и интервью, поскольку стимульный материал и тексты опросников ранее неоднократно были освещены в многочисленных практических пособиях.

- фобические и другие тревожные расстройства;
- маниакальное и биполярное аффективное расстройство, шизофрению и другие психотические расстройства;
- расстройства пищевого поведения;
- расстройства, обусловленные употреблением алкоголя;
- обсессивно-компульсивное расстройство;
- органические, включая симптоматические, психические расстройства и сексуальные дисфункции.

Это интервью позволяет на высоком уровне проводить первичную диагностику психических расстройств, а также, в определенной степени, — оценку их выраженности.

В 1996 г. в отделе психического здоровья ВОЗ был разработан новый «инструмент» — шкала клинической оценки в нейропсихиатрии (Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry — SCAN). В ней 90% составляют пункты одного из первых стандартизированных интервью (Present state examination — PSE), приводятся контрольный перечень сгруппированных признаков (Item group check-list) и шкала оценки клинической динамики состояния больного (Clinical history schedule). SCAN стала основным документом при проведении клинических исследований ВОЗ (наряду с опросником CIDI).

Краткое международное нейропсихиатрическое интервью (MINI — Mini International Neuropsychiatric Interview) было разработано двумя группами исследователей: в США — D. Sheehan, J. Janavs, R. Baker, K. Harnett-Sheehan, E. Knapp, M. Sheehan, во Франции — Y. Lecrubier, E. Weiller, T. Hergueta, P. Amorim, L.I. Bonora, J.P. L pine. Интервью отвечает критериям DSM-IV, МКБ-10 и включает следующие модули:

- большой депрессивный эпизод;
- дистимия;
- суицидальность;
- маниакальный эпизод;
- гипоманиакальный эпизод;
- паническое расстройство, агорафобия, социальная фобия;
- обсессивно-компульсивное расстройство;
- посттравматическое стрессовое расстройство;
- зависимость от алкоголя, зависимость от психоактивных веществ (ПАВ), злоупотребление ПАВ;
- психотические расстройства;
- расстройства настроения с психотическими чертами;
- нервная анорексия, нервная булимия;
- генерализованное тревожное расстройство;
- антисоциальное расстройство личности.

Валидизацию и стандартизацию проводили в рамках сравнения с SCID-P для DSM-III-R и CIDI для ICD-10. Результаты этих исследований показали достаточно высокий уровень валидности, однако MINI требует значительно меньше времени для проведения (в среднем около 15 мин) по сравнению с указанными выше диагностическими интервью. Оно может проводиться клиницистами после краткого вводного инструктажа. Цель проведения интервью — повышение эффективности оценки симптоматики и ведения пациентов, оно предназначено для облегчения сбора соответствующих сведений и оценки симптомов.

Из числа самоопросников следует остановиться на психиатрическом диагностическом скрининговом опроснике (Psychiatric Diagnostic Screening Questionnaire — PDSQ). Он представляет собой краткий инструмент для выявления наиболее часто встречающихся в амбулаторных условиях расстройств в соответствии с классификацией DSM-IV. Инструмент валидизирован с помощью диагностических критериев и соответствующих диагностических интервью. Заполнение опросника занимает 10–15 мин. Его пункты позволяют оценить общий индекс психопатологии, а также показатели по 13 шкалам: большое депрессивное расстройство, генерализованное тревожное расстройство, паническое расстройство, ПТСР, злоупотребление/зависимость от алкоголя, злоупотребление/зависимость от ПАВ, психотическое расстройство, булимия/переедание, соматизационное расстройство, обсессивно-компульсивное расстройство, социальная

лобия, ипохондрическое расстройство и агорафобия. Шесть пунктов шкалы депрессии предназначены для оценки суицидального риска.

Специализированные шкалы

Эти шкалы предназначены для сравнительной оценки тяжести отдельных диагностических единиц в динамике. При использовании таких шкал необходимо соблюдение следующих условий: должна быть обеспечена надежность шкал при оценке одним или разными исследователями одних и тех же либо разных случаев; необходима воспроизводимость шкал в разных популяциях. В случаях использования рейтинговых шкал требуется также, чтобы материал исследования был клинически гомогенным.

Шкалы для исследования органических психических нарушений (деменции)

В настоящее время для диагностической оценки больных с деменцией ориентируются на единые диагностические критерии, чаще всего DSM-IV (APA, 1994) или МКБ-10 (WHO, 1992), а также на критерии, разработанные международными экспертными группами, например NINCDS/ADRDA-критерии — для клинической диагностики болезни Альцгеймера; NINCDS/AIREN-критерии (NINCDS/ADRDA — National Institute for Neurological and Communicative Disorders and Stroke; Alzheimer's Disease and Related Disorders Association; Национальный институт неврологических, инфекционных болезней и инсульта; Ассоциация болезни Альцгеймера и ассоциированных с ней расстройств) — для диагностики сосудистой деменции; критерии Lind-Manchester — для диагностики деменции лобно-височного типа.

Уточнение диагностических критериев проводят на основе использования ряда шкал. Так, для дифференцирования сосудистой деменции и деменции альцгеймеровского типа наиболее часто применяют ишемическую шкалу Хачински (Hachinski ischemia scale) или ее модифицированный вариант (Modified Hachinski ischemia scale). Шкала включает 8 параметров. Суммарная оценка по шкале, превышающая 6 баллов, свидетельствует при выявлении у больного когнитивных (интеллектуально-мнестических) расстройств о большой вероятности мультиинфарктной (сосудистой) деменции; оценка менее 4 баллов — о вероятности деменции альцгеймеровского типа, а промежуточный вариант (от 4 до 6 баллов) — о вероятности сочетанной (сосудисто-альцгеймеровской) патологии.

Разработаны также шкалы, позволяющие количественно оценить возможности адаптации пациентов в повседневной жизни и тяжесть их инвалидизации. В основе этих шкал в той или иной степени лежит изучение сохранности так называемых исполнительных функций, к которым относят сложные когнитивные способности, первично обусловленные деятельностью лобных долей, дорсолатеральной префронтальной корой, головкой хвостатого ядра и медиальным таламусом. Расстройства в данных областях можно изучить, оценивая способность пациента к самообслуживанию и планированию.

Оценка состояния больных осуществляется их родственниками или лицами, оказывающими помощь в уходе. Существует много методов оценки способности вести повседневную деятельность, особенно когда необходимо оценить способность использовать различные предметы быта. К числу таких шкал относят шкалу инструментальной активности в повседневной жизни (Instrumental Activities of Daily Living — IADL), шкалу основной активности в повседневной жизни (basic ADL), шкалу физического самообслуживания (Physical Self-Maintenance Scale — PSMS) и др. Использование этих инструментов особенно важно для оценки динамики психического состояния пациентов с выраженной и тяжелой степенью деменции. Общие сведения о шкалах, применяющихся при оценке синдрома деменции (прежде всего обусловленной болезнью Альцгеймера — БА) приведены в **табл. 5.1.**

Таблица 5.1. Краткий перечень шкал для оценки синдрома деменции (по Blesa R., 2004)

Краткое название инструмента	Развернутое название	Предмет измерения
BEHAVE-AD	Шкала оценки расстройств поведения при БА	Оценка поведенческих расстройств, типичных для БА. В частности оценивается наличие параноидного и бредового восприятия, галлюцинаций, бесцельной деятельности, агрессивности, нарушений суточного ритма, аффективные расстройства, тревога и фобии. Позволяет установить наличие и выраженность симптомов, равно как и их воздействие на ухаживающих лиц
CIBIC (CIBIS) -plus Clinician's Interview-Based Impression of Change Plus Caregiver Input Scale	Впечатление об изменениях течения болезни, основанное на врачебном опросе, и шкала оценки вклада лиц, ухаживающих за больным	Упрощенный вариант BEHAVE-AD
MMSE Mini Mental Scale Examination	Краткая шкала оценки психического состояния	11-пунктная шкала изучения нарушений когнитивных функций по 6 аспектам: ориентация, регистрация, внимание и способность к счету, память, язык и праксис. Оценка варьирует от 0 до 30. Чем ниже балл, тем хуже сохранность исследуемых функций.
NPI Neuropsychiatric Inventory	Опросник по оценке нейропсихического состояния	Валидизированный метод оценки симптомов БА для определения эффективности лечения. Путем опроса ухаживающих лиц клиницисты оценивают поведенческие и психопатологические проявления, включая возбуждение, раздражительность, тревожность, дисфорию, галлюцинации, бред, апатию, эйфорию, расторможенность, двигательные поведенческие нарушения, расстройства функций в ночное время, а также нарушения аппетита и пищевого поведения
ADCS-ADL Alzheimer's Disease Cooperative Study — Activities of Daily Living Inventory	Опросник для оценки повседневной активности при БА в ходе кооперативного исследования	Предназначен для оценки способности больного выполнять 45 основных и инструментальных видов поведенческой активности (ПА): пользоваться бытовыми приборами, выбирать подходящую одежду, принимать ванну и ходить в туалет. Балл варьирует от 0 до 78, при этом более высокие показатели соответствуют лучшему исполнению функций.
DAD Disability Assessment for Dementia Scale	Шкала оценки инвалидизации при БА	Предназначена для ухаживающих лиц и включает 40 пунктов; позволяет оценить степень так называемых инструментальной и основной сфер деятельности, а также досуга. Основная активность: способность одеваться, совершать гигиенические процедуры, контролировать функции мочевого пузыря и кишечника, принимать пищу. Инструментальная сфера: способность человека к самостоятельному приготовлению пищи, разговору по телефону, выполнению работ по дому, занятию финансовыми вопросами и ведению корреспонденции, прогулке и приему лекарства. Досуг: времяпровождение на отдыхе, при этом оценивают интерес, проявляемый к этой сфере
AD-FACS Alzheimer's Disease Functional Assessment and Change Scale	Шкала оценки функциональных способностей и изменений при БА	Включает 10 пунктов, по которым проводят оценку инструментальной ПА, в частности способности пользоваться телефоном. Основные виды деятельности оцениваются с помощью состоящей из 6 пунктов шкалы, при этом 1 означает отсутствие нарушений, а 6 — значительную их степень. Эта шкала чувствительна к изменениям в течение 12 мес, и ее результаты в значительной степени коррелируют с показателями шкалы MMSE (*см. выше*)

Таблица 5.1. Окончание

Краткое название инструмента	Развернутое название	Предмет измерения
IADL Instrumental Activities of Daily Living	Инструментальная активность в повседневной жизни	Разновидность ADL — *см. выше*
ADAS-non-cog Alzheimer Diseases Assessment scale	Некогнитивная часть шкалы оценки БА	Позволяет врачам установить степень тяжести поведенческих и других некогнитивных нарушений путем опроса больных
ADAS-cog	Когнитивная часть шкалы оценки БА	Оценивает когнитивные функции
PDS Progressive Deterioration Scale	Шкала оценки прогрессирования нарушений	Опросник, заполняемый лицами, ухаживающими за больными БА. Оцениваются способности больного выполнять повседневные действия. Состоит из 27 пунктов, касающихся ПА больных
BRSD Mini-MOUSEPAD	Шкала оценки тяжести поведенческих нарушений при деменции	Разработана для оценки частоты психопатологических симптомов и деменции, включая изменения настроения, вегетативные расстройства, апатию, тревожность, возбуждение, агрессивность и психотические проявления. Заполняется ухаживающими лицами и дает представление о выраженности симптомов в баллах
NPI-NH	Краткая шкала оценки психопатологических проявлений деменции Манчестерского и Оксфордского университетов	Состоит из 12 разделов, причем каждый из них соответствует определенным поведенческим нарушениям, часто встречающимся при деменции
CDR Cognitive Drug Research	Нейропсихиатрический опросник, адаптированный для домов престарелых Компьютеризированная система оценки когнитивных процессов	Включает изучение внимания и различных видов памяти

Вместе с тем такое разнообразие методов приводит к определенным неудобствам при проведении клинических исследований, поскольку затрудняет получение стандартизованных результатов при опросе респондентов.

Разработка **анкеты ADCS-ADL** отчасти решила эту проблему, поскольку данный инструмент включает подробное операциональное определение каждого вида деятельности, а для проведения обследования по ней разработано четкое структурированное интервью: по жесткой схеме респондента просят рассказать о том, каким образом пациент выполняет различные виды деятельности (в последние 4 нед) и какие у него отмечаются нарушения поведения. Анкета не предназначена для самостоятельного заполнения респондентом. Для каждого основного вида повседневной деятельности предусмотрены определенные варианты ответов. Для остальных видов деятельности предусмотрен основной вопрос, после ответа на который задаются дополнительные (уточняющие) вопросы.

Часто применяют также **шкалу оценки состояния пациента, заполняемую по результатам беседы** (шкала CIBI+), разработанную Объединенной группой по изучению болезни Альцгеймера под эгидой Национального гериатрического института. Шкала состоит из двух частей: шкалы оценки тяжести состояния пациента (CIBIS+), обследование по которой проводят перед началом лечения, и шкалы

оценки характера изменений в состоянии пациента (CIBIC+), обследования по которым проводят на последующих визитах.

Беседа перед началом лечения проводится и с пациентом, и с лицом, осуществляющим за ним уход. Это необходимо, для того чтобы сверить ответы, полученные от обеих сторон, и максимально объективно оценить степень тяжести заболевания перед началом лечения.

Подшкала «общее состояние» включает анамнез жизни и заболевания, результаты объективного осмотра. По подшкале «когнитивные функции» оценивают возбудимость, скорость реагирования, внимание, концентрацию, ориентацию, память, речь, праксис, наличие критического отношения к болезни, а также способность делать умозаключения и решать поставленные задачи. Подшкала «поведение» включает оценку содержания мыслей, наличия галлюцинаций, бредовых идей, поведения, настроения, сна, аппетита, психомоторных функций. Подшкала «способность вести повседневную деятельность» включает выполнение элементарных и более сложных действий, социальных функций. Каждый аспект оценивается на основании специальных параметров (проб). Проведение оценки по данной шкале в среднем занимает 30–45 мин, хотя жесткие временные рамки не устанавливают. Степень тяжести заболевания (общий балл по шкале CIBIS+) оценивается по 7-балльной шкале.

Поведенческие шкалы позволяют дать количественную оценку нарушений поведения и психопатологических расстройств (бреда, галлюцинаций, депрессии и др.). Для этой цели наиболее часто используют шкалу оценки некогнитивных функций при болезни Альцгеймера (ADAS non-cognitive subscale — ADAS-non-cog); шкалу оценки поведения больных с деменцией — CERAD–BRSD (Behavior Rating Scale for Dementia of the Consortium to Establish a Registry for AD) и др.

Одна из наиболее известных методик — **анкета для оценки общего психоневрологического состояния пациента** (Neuropsychiatric Inventory — NPI). Работа с анкетой NPI предполагает проведение интервью по структурированной схеме с лицом, осуществляющим уход за пациентом (дома или в специализированном учреждении) и имеющим информацию о том, как ведет себя пациент. Сначала задается контрольный вопрос, для того чтобы определить, отмечалось ли данное нарушение или нет. Затем следует указать, с какой частотой отмечалось данное расстройство (по шкале в 4 балла) и определить степень его выраженности (по шкале в 3 балла). Оценку проводят по следующим симптомам: бредовые идеи, галлюцинации, возбуждение/агрессия, депрессия/дисфория, тревога, гипертимия (приподнятое настроение)/эйфория, апатия/безразличие, расторможенность, раздражительность/эмоциональная лабильность, патологическая двигательная активность, сон, нарушение аппетита и пищевого поведения.

Психометрические шкалы применяют для определения выраженности различных компонентов мнестико-интеллектуального (когнитивного) снижения, в том числе памяти, ориентировки, интеллектуальных функций, речи, письма, чтения, счета, праксиса и оптико-пространственной деятельности.

Наибольшее распространение получила шкала **«Мини-тест оценки психического состояния»** (Mini-mental scale examination — MMSE) — короткая структурированная шкала оценки когнитивных функций, которая позволяет выявить наличие и степень тяжести синдрома деменции. Максимальный показатель равен 30 баллам. Оценка, превышающая 28 баллов, обычно соответствует возрастной норме. Сумма 25–28 баллов характерна для минимальных (сомнительных) проявлений деменции. Легкие когнитивные нарушения лежат в диапазоне 20–25 баллов, сумма в 15–19 баллов свойственна умеренным, а 10–14 баллов — тяжелым нарушениям (Salmo et al., 2000). Однако приведенные значения количественных показателей являются сугубо ориентировочными ввиду больших культуральных различий исходных (не соответствующих норме) показателей, а также

в связи с влиянием на них образовательного уровня пациентов. Предлагают задания для оценки ориентации, краткосрочной памяти, внимания и счета, долговременной памяти и речевой функции.

Широко применяется также **шкала оценки когнитивных функций при болезни Альцгеймера** (ADAS-cog), созданная W.G. Rosen и соавт. в 1984 г., в том числе при оценке терапевтических эффектов лекарственных средств. Шкала представляет собой батарею коротких индивидуальных тестов, с помощью которых исследуются память, различные параметры функции речи, конструктивный и идеаторный праксис и др. Выполнение этих тестов довольно трудоемкое, оно занимает примерно 1 ч.

Обследование при помощи данной шкалы начинается с задания на вспоминание слов, после чего выполняются другие задания по оценке когнитивных функций. Некоторое время отводится на беседу на произвольную тему, что необходимо для оценки выразительности речи. Степень тяжести нарушений оценивается по шкале от 0 до 5 единиц. В этом случае 0 баллов присваивается при отсутствии нарушений или симптомов, связанных с тем или иным поведенческим расстройством, а 5 баллов — при очень тяжелой степени выраженности нарушений или частоте симптомов. Один балл присваивается в случае, если симптомы или затруднения при выполнении определенных действий отличаются очень тяжелой степенью выраженности. От 2 до 4 баллов присваивается, если симптомы или затруднения при выполнении определенных действий отличаются соответственно легкой, умеренной или тяжелой степенью выраженности. При оценке тех или иных когнитивных нарушений баллы, как правило, присваиваются таким же образом, как и при оценке способности пациента выполнять то или иное действие. Пациенту предлагают следующие задания: воспроизведение слов (проверка кратковременной памяти), идентификация названий предметов и пальцев, выполнение действий, воспроизведение слов (проверка долговременной памяти), конструктивный праксис, идеаторный праксис, ориентация, узнавание слов, вычеркивание цифр, лабиринт. Оцениваются качество запоминания инструкции, устная речь, затруднения в выборе слов (произвольная речь), понимание обращенной речи, концентрация/способность сосредоточиться.

Для оценки состояния когнитивных функций применяются и такие шкалы, как Blessed-Roth Dementia Scale, Mattis Dementia Rating Scale, Syndrom Kurz Test и др.

К вышеперечисленным гериатрическим шкалам может быть добавлена нейропсихологическая шкала количественной оценки нарушений психических функций, разработанная И.Ф. Рощиной на основе концепции А.Р. Лурия.

Шкалы для исследования аддиктивной патологии

Диагностические тесты и опросники показали свою эффективность при выявлении и диагнозе расстройств, связанных с употреблением ПАВ, но их применение с целью диагностики всегда должно сочетаться со структурированной беседой, и они не должны заменять собой анамнез и клиническое обследование.

В ходе обследования должны быть зарегистрированы длительность злоупотребления алкоголем, частота его употребления и количество приема спиртного во время каждого случая употребления. Здесь будет полезно применение самоотчета пациентов. Рекомендуется пользоваться стандартной единицей употребления спиртного или данными о среднем содержании спирта в обычной дозе выпитого алкогольного напитка определенной крепости.

Классификация диагностических инструментов.

- Опросники, применяемые для скрининга лиц, злоупотребляющих алкоголем или лиц с алкогольной зависимостью. Эти опросники требуют дополнительной оценки для постановки окончательного диагноза.
- Диагностические опросники, которые выявляют количественно наличие за-

зависимости и, если она есть, степень тяжести симптомов, присущих алкогольной зависимости. Применяются во время структурированных бесед и включают системы различных подсчетов.

- Опросники, по которым можно оценить тяжесть или интенсивность зависимости, включая выраженность влечения к алкоголю или желания выпить.
- Опросники для оценки мотивации к прекращению неэкологичного поведения.

Для скрининга применяют опросник CAGE, идентификационный тест расстройств, связанных с употреблением алкоголя (AUDIT — от англ. Alcohol Use Disorders Identification Test), краткий опросник для больного алкоголизмом, тест на алкоголизм Мюнхнера, Мичиганский алкогольный скрининговый тест, показатель проблемы со спиртным, шкала вовлечения в алкоголизм подростков.

К диагностическим опросникам относят шкалу «Клинический алкогольный индекс», опросник по проблемам со спиртным, шкалу алкогольной зависимости, индекс тяжести зависимости, индекс проблем, связанных с употреблением спиртных напитков, шкалу «Клинический опросник для оценки синдрома отмены» (Clinical Institute Withdrawal Assessment — CIWA) и т.п.

Для оценки степени тяжести зависимости, помимо некоторых из вышеперечисленных инструментов, могут быть применены опросник по определению степени алкогольной зависимости, шкала определения степени влечения, шкала интенсивности алкогольной зависимости, визуальная аналоговая шкала влечения.

Мотивацию можно оценивать при помощи следующих инструментов: профиль употребления спиртных напитков, опросник по выявлению мнения о пьянстве, перечень употребления спиртных напитков, перечень рискованных ситуаций, диагностическое интервью SOCRATES, опросник по предпосылкам пьянства, опросник об отношении к изменению ситуации.

Значительное удобство в использовании дает тест для идентификации расстройств вследствие злоупотребления алкоголем AUDIT. Этот тест разработан ВОЗ как скрининговый инструмент для выявления лиц, злоупотребляющих алкоголем, даже при отсутствии формального соответствия диагностическим критериям алкогольной зависимости, однако требующих терапевтического вмешательства органов здравоохранения.

В практике стационарной наркологии для объективизации степени тяжести абстинентного синдрома и, следовательно, обоснования объема лечебных вмешательств целесообразно использовать шкалу CIWA, которая была предложена в 1989 г. J.T. Sullivan и соавт. и представляет клиническую рейтинговую шкалу, включающую оценку физикальной симптоматики, результатов наблюдения за поведением и самоотчета. Она сфокусирована исключительно на изучении алкогольной зависимости и не может применяться при исследовании наркотической зависимости. Максимальная сумма баллов по данной шкале равна 67. Считается, что терапевтическое вмешательство требуется пациентам с показателем 10 баллов и более.

Шкалы для исследования шизофрении

Одной из первых и наиболее известных шкал в исследованиях патологии шизофренического спектра является **краткая психиатрическая оценочная шкала** (Brief Psychiatric Rating Scale — BPRS), разработанная J.F. Overall и D. Gorchem в 1962 г. Она содержит 18 психопатологических (психотических) признаков, оцениваемых в семи градациях тяжести. BPRS использовали прежде всего для определения динамики интенсивности психопатологических расстройств. Ограничением BPRS является то, что она дает надежные результаты только при грубом разграничении аффективных (преимущественно депрессивных) состояний и шизофренических с бредовой и гебефренической симптоматикой.

В последнее время, однако, шкалу практически перестали использовать в связи с тем, что ей на смену пришла новая, получившая широкое распространение

и международное признание **шкала позитивных и негативных синдромов** (Positive and Negative Syndrome Scale — PANSS).

Шкалу PANSS разработали американские исследователи С. Кэй, Л. Оплер и А. Фишбейн в 1986 г. специально для типологической и многомерной оценки психопатологической симптоматики у больных шизофренией, особенно для выявления и регистрации позитивных и негативных синдромов в соответствии с концепцией Т. Кроу и Н. Андреасен. Важно, что процедуру можно проводить за относительно короткое время с минимальным переобучением клинициста и она может использоваться многократно для оценки динамики состояния, в том числе под влиянием терапии.

Шкала позволяет проводить стандартизованную оценку различных векторов психопатологической симптоматики шизофрении, определять клинический профиль больного и прослеживать динамику состояния в процессе терапии. Она отличается высокой достоверностью полученных данных — коэффициент внутренней корреляции равен 0,83–0,87.

Современная версия шкалы состоит из 33 признаков и позволяет вычислить:

- тяжесть продуктивной симптоматики по шкале позитивных синдромов (7 признаков);
- тяжесть негативной симптоматики по шкале негативных синдромов (7 признаков);
- композитный индекс (позитивная симптоматика минус негативная);
- выраженность других психических нарушений по общей психопатологической шкале (16 признаков);
- риск возможной агрессии (3 дополнительных признака вместе с анамнестическими данными).

По результатам последних факторных анализов предлагается несколько отличающееся от традиционного включение симптомов в синдромы позитивных и негативных нарушений.

- Так, в фактор ядерных позитивных симптомов шизофрении включены пункты: P1 (бред), P3 (галлюцинаторное поведение), P4 (возбуждение), P5 (идеи величия), P6 (подозрительность/идеи преследования).
- В фактор Мардера для негативных расстройств включены пункты: притупленные эмоции (N1), эмоциональное отчуждение (N2), низкий раппорт (N3), пассивное социальное отчуждение (N4), недостаток спонтанности (N6), двигательная заторможенность (G7) и активное социальное избегание (G16). В позитивный фактор Мардера вошли пункты: P1 (бред), P3 (галлюцинаторное поведение), P5 (идеи величия), P6 (подозрительность/идеи преследования), N7 (стереотипное мышление), G1 (соматические жалобы), G9 (необычное содержание мыслей), G12 (недостаток критики/осознания болезни).
- Фактор дезорганизованного мышления состоит из следующих пунктов шкалы: концептуальная дезорганизация (P2), трудности в абстрактном мышлении (N5), манерность и поза (G5), дезориентация (G10), трудности концентрации внимания (G11), волевые нарушения (G13) и охваченность переживаниями (G15).
- Синдром враждебности/возбуждения представлен показателями возбуждения (P4), враждебности (P7), некооперативности (G8) и недостаточного контроля импульсивности (G14).
- И, наконец, характеристики тревоги (G2), чувства вины (G3), напряжения (G4) и депрессии (G6) образуют фактор тревоги/депрессии.

Максимальная сумма баллов для этих факторов — 49, 56, 49, 28 и 28 соответственно.

Показана релевантность дополнительной оценки еще по трем кластерам: дезорганизация мышления, враждебность/психомоторное возбуждение и тревога/депрессия.

Шкала содержит четкие инструкции по ее заполнению, дает операциональные критерии для каждой равноудаленной градации выраженности признака и детально описывает процедуру интервью, что значительно повышает надежность и валидность оценок.

Шкала оценки негативных симптомов — NSA. В последние годы все бо́льшее

число исследователей стали уделять внимание проблеме негативных расстройств в рамках шизофренического процесса. Это обусловлено тем, что, по мнению ряда авторов, эти нарушения нередко предваряют появление продуктивной симптоматики, а также тем, что качество социальной адаптации определяется прежде всего выраженностью именно этих проявлений.

На основании опыта применения ранее разработанных шкал для диагностики негативных расстройств коллективом авторов из США была предложена шкала NSA, в наибольшей мере отвечающая задачам изучения уровня и динамики нарушений негативного полюса.

В терминологическом аппарате шкалы негативные симптомы определяются как ограничение или отсутствие тех видов поведения, которые в норме должны присутствовать у здоровых молодых людей. Цель обследования — получение надежной оценки видов поведения, обычно связанных с концепцией негативных симптомов при шизофрении. Оценка по этой шкале не обязательно отражает психопатологию или этиологию. К примеру, пациенты могут достичь высоких баллов по некоторым показателям из-за депрессии, режима приема лекарственных препаратов, госпитализации, необщительности, дефицитарного синдрома или даже особенностей характера. Эксперты, применяющие эту шкалу, не должны корректировать результаты из-за того, что, по их мнению, этиология не совпадает с изучаемой в конкретном исследовании с применением данной шкалы.

Источником информации для NSA служит полуструктурированное клиническое интервью, которое содержит ключевые пункты, требующие оценки. Эффективно его сочетание с интервью по шкалам BPRS или PANSS. При этом эксперт должен стремиться получить информацию и из других источников (от медперсонала, семьи и др.). Контрольной популяцией, используемой для сравнения при оценке пациентов, являются здоровые молодые люди в возрасте 20–30 лет.

Шкалы для исследования аффективных расстройств

Для оценки психического состояния больного, предположительно страдающего депрессией, в литературе предлагается использовать многочисленные специальные оценочные шкалы, позволяющие констатировать не только сам факт наличия депрессии, но и ее выраженность. Наиболее широко эти шкалы применяют не в повседневной практике, а в различных клинических исследованиях. Для оценки депрессии чаще других используют шкалу депрессии Гамильтона (Hamilton Depression Ration Scale, HAM-D) и шкалу Монтгомери-Асберга (Montgomery-Asberg Depresion Rating Scale, MADRS).

Шкала Гамильтона для оценки депрессии (Hamilton psychiatric rating scale for depression, HDS, или HAM-D) была создана в 1959 г. и быстро получила широкое распространение при оценке тяжести депрессии в динамике.

Эта шкала прошла множество трансформаций и модификаций: включая оригинальную версию из 17 пунктов и расширенные версии (21, 24, 25, 28 и 32 пункта). Как писал сам М. Гамильтон (Hamilton Max), «шкала считается заполненной при интервьюировании, и исследователь после полного неструктурированного клинического интервью суммирует его результаты как финальный балл». Излишне говорить, что шкала редко используется в оригинальной транскрипции. Особый интерес вызывает тот факт, что шкала была предложена для госпитальных больных (обычно с тяжелой депрессией и меланхолией) и ограничена для использования в амбулаторных случаях. Тем не менее шкала HAM-D свыше 40 лет служит «золотым стандартом» и основным инструментом для оценки динамики депрессии в процессе фармакотерапии, несмотря на то, что ее гегемонию пытается разрушить шкала MADRS. Различия в этих шкалах касаются симптоматологического перечня, который в шкале HAM-D сконцентрирован на соматической тревоге и вегетативной симптоматике, а в шкале MADRS — на психической тревоге и аффекте.

Все признаки этой шкалы представляют собой отдельные проявления депрессивного состояния, но не единичные симптомы, а скорее группы симптомов. Наиболее часто используют HAM-D с 17 пунктами (симптомами) или же с бóльшим их количеством (до 21 пункта). Проведенный факторный анализ данных шкалы позволил выделить 4 информативных фактора, причем 3 из них можно клинически идентифицировать с вариантами депрессии (заторможенной, ажитированной и тревожной реакцией), а четвертый тип включает расстройства сна, соматические проявления и не квалифицируется как клинический подтип депрессии.

Дополнительными средствами для выбора терапии и оценки эффективности лечения служат следующие показатели HAM-D-17: фактор тревоги — пункты 10–13, 15 и 17; ядерный фактор депрессии — пункты 1, 2, 3, 7 и 8; фактор Майера (подшкала ключевых симптомов депрессии) — пункты 1, 2, 7–9 и 10, а также подшкалы заторможенности — пункты 1, 7, 8 и 14, нарушений сна — пункты 4, 5 и 6 и фактор меланхолии Бека — пункты 1, 2, 7, 8, 10, 13.

В настоящее время множество авторов рассматривают широкий спектр систематик терапевтического ответа, большинство из которых определяют ремиссию как уменьшение суммы баллов по шкале HAM-D до 7 баллов и менее, респондеров как лиц с редукцией симптоматики на 50% и более, парциальных респондеров — на 26–49% и нонреспондеров — на 25% и менее.

В последнее время при проведении научных исследований **шкалу MADRS**, предложенную в 1979 г., признают эквивалентной по надежности шкале HAM-D. Шкала предназначена для оперативной оценки тяжести депрессии, ее изменения в процессе терапии и для оценки результатов лечения при терапевтических исследованиях. MADRS проста и удобна в обращении, использовать ее могут как психиатры, так и врачи общей практики, психологи, а также медицинские сестры. Она содержит всего 10 основных признаков депрессии, каждый признак снабжен кратким глоссарием и оценивается от 0 до 6 в соответствии с нарастанием тяжести симптома. Шкала пригодна для работы с малыми выборками.

В некоторых исследованиях показано, что шкала MADRS позволяет несколько более специфично оценить тяжесть депрессии, чем шкала HAM-D. Однако использование последней предпочтительней у больных с депрессией и выраженными симптомами тревоги. В то же время, несмотря на высокую специфичность, применение шкалы MADRS сопряжено с рядом проблем. Первая проблема связана с градацией полученной суммы баллов. Шкала MADRS позволяет получить сумму баллов в пределах от 0 до 60, при этом считается, что оценка выше 25 баллов указывает на депрессивное расстройство. С другой стороны, среди специалистов нет единого мнения о том, какая сумма баллов должна соответствовать тяжелому депрессивному эпизоду. Предлагают диагностировать тяжелую депрессию при сумме баллов не менее 35.

Существующие сегодня операциональные критерии ремиссии по результатам заполнения шкалы достаточно волюнтаристичны, однако большинство авторов сходится во мнении, что она соответствует редукции симптоматики до 10 баллов и менее.

К наиболее известным самоопросникам, применяющимся у больных с депрессией, относят шкалы Занга и Бека.

Шкала Занга для самооценки депрессии (The Zung self-rating depression scale) была разработана в Великобритании на основании существовавших тогда диагностических критериев депрессии. Оценка тяжести депрессии по ней проводится на основе самооценки пациента. Шкала содержит 20 вопросов, на каждый из них пациент дает ответ по частоте возникновения у него того или иного признака, ранжированной в четырех градациях: «крайне редко», «редко», «часто» и «большую часть времени или постоянно». При анализе результатов оценка проводится по 7 факторам, содержащим группы симптомов, отражающих чувство душевной опустошенности, расстройство настроения, общие соматические

и специфические соматические симптомы, симптомы психомоторных нарушений, суицидальные мысли и раздражительность/нерешительность. Шкалу Занга используют для клинической диагностики депрессии, а также при проведении клинических испытаний антидепрессивных средств.

Стандартом для оценки маниакального синдрома служит **шкала мании Янга**. В этой шкале каждому симптому присваивается рейтинговая оценка от 0 до 4 или от 0 до 8 в зависимости от его значимости. Учитывают выраженность следующих симптомов: приподнятое настроение, увеличение моторной активности, энергичность, сексуальная заинтересованность, сон, раздражительность, ускорение и объем речи, нарушения мышления, содержание идей, планов, агрессивное поведение, неадекватность внешнего вида, сознание болезни. Минимальная сумма баллов — 0, максимальная — 59. Считают, что при сумме баллов 20 и более диагноз маниакального синдрома не вызывает сомнения. К преимуществам шкалы относят надежность, поскольку верификация этого инструмента проводилась с 1978 г., практичность (шкала включает лишь ядерные симптомы маниакального синдрома) и простоту (применение шкалы не требует длительного предварительного обучения и занимает 5–10 мин). В числе недостатков этого инструмента — невозможность оценки проявлений депрессивного синдрома, что особенно важно при смешанных состояниях и в периоды инверсии фазы, и субъективность, поскольку оценка по ряду пунктов производится на основании речи пациента, которая на высоте маниакального синдрома может быть в значительной степени дезорганизованной. Сомнения в надежности шкалы вызывает и удвоение баллов при оценке по пунктам 5, 6, 8 и 9 (раздражительность, речь, содержание идей и агрессивное поведение).

Шкалы для оценки тревожных расстройств

Наиболее известной и распространенной при оценке тревожных расстройств является **шкала тревоги Гамильтона** (Hamilton Anxiety Scale — HAMA), созданная в 1959 г. Она включает 14 наборов признаков, в каждом из которых сгруппированы родственные симптомы (каждый из них оценивается по степени тяжести в баллах от 1 до 4). При ее создании для иллюстрации взаимоотношений между основным фактором тревоги и множеством факторов второго порядка были использованы факторный и кластерный анализы. Поскольку шкала первоначально апробировалась на пациентах с неврозом тревоги, в ней было выделено два основных фактора, в которых симптомы психической тревоги пересекаются с признаками легкой депрессии или дистимии. Несмотря на это, HAMA широко используют в психофармакологических исследованиях. Критерием успешности терапии считается достижение показателя в 9 баллов и менее, соответствующих клинической ремиссии.

Шкала самооценки тревоги Занга (The Zung self-rating anxiety scale) была опубликована впервые в 1971 г. и быстро получила признание исследователей, занимающихся диагностикой и изучением тревожных расстройств и клиническим испытанием лекарств. Шкала заполняется самим пациентом и содержит 20 вопросов, в которых имеется характеристика аффективных (5 вопросов) и соматических (15 вопросов) симптомов. Ответы на эти вопросы даются в соответствии с субъективно переживаемой степенью тяжести симптома по шкале из 4 баллов. Полученные результаты оцениваются на основании индекса тревоги, который представляет результат деления суммарного балла тревоги на максимально возможный суммарный балл по этой шкале (он составляет 80 баллов).

Шкала самооценки тревоги Шихана (Sheehan Patient Rated Anxiety Scale — SPRAS) содержит 35 пунктов (симптомов), охватывающих практически весь спектр клинических проявлений патологической тревоги (фобических, обсессивных, инсомнических, вегетативных, алгических и пр.) и других психических расстройств (деперсонализация, ипохондрия, депрессия). Симптомы ранжируются по степени тяжести от 0 до 4 баллов

(0 — отсутствие симптома; 1 — слабая степень; 2 — средняя степень; 3 — тяжелая степень; 4 — крайне тяжелая степень). Каждый симптом оценивается по состоянию пациента в течение недели, предшествующей заполнению шкалы, и затем определяется средняя степень тяжести симптомов (с учетом его частоты) за указанный период. После заполнения шкалы рассчитывается суммарный балл. Уровень тревоги выше 30 баллов обычно считают аномальным, выше 80 — крайне высоким. Средний уровень при паническом расстройстве составляет 57 баллов. Целью лечения должно быть достижение уровня тревоги ниже 20 баллов.

Шкала фобий Маркса–Шихана (Marks–Sheehan Phobia Scale) позволяет проводить достаточно точную и дифференцированную оценку степени тяжести самой фобии и связанного с ней феномена избегания фобических ситуаций. Такая особенность рассматриваемого инструмента представляется особенно ценной, так как клиническая динамика феномена избегания не всегда реализуется строго параллельно динамике определяющей его фобии. Выделяют от одной до четырех фобий, доминирующих в клинической картине на момент обследования. Фобии фиксируются на шкале в соответствии с их значением в психическом статусе пациента в порядке убывания. Тяжесть фобий (субъективная оценка, насколько фобические проявления беспокоят пациента и ограничивают его социальное функционирование) ранжируется пациентом с помощью прилагаемой визуально-аналоговой шкалы от 0 до 10 баллов: 0 — «фобии нет», 1–3 балла — «слабо беспокоит/ограничивает»; 4–6 баллов — «средне беспокоит/ограничивает»; 7–9 баллов — «сильно беспокоит/ограничивает»; 10 — «крайне беспокоит/ограничивает». Тяжесть избегающего поведения ранжируется от 0 до 4 баллов в зависимости от частоты избегания фобической ситуации: 0 — отсутствие избегания; 1 — редкое; 2 — частое; 3 — очень частое; 4 — постоянное избегание фобической ситуации.

Шкала оценки панических атак и приступов тревоги Шихана (Sheehan Panic and Anticipatory Anxiety Scale — PAAS) Эта шкала была разработана для исследования двух аспектов панического расстройства: ряда показателей панических атак (ПА) и выраженности тревоги ожидания. В соответствии с концепцией D.V. Sheehan и K. Sheehan панические атаки по симптоматике дифференцируют на развернутые и ограниченные. В основу такого разделения заложены диагностические критерии ПА классификации DSM-III и последующих версий: 4 симптома и более соответствуют развернутой ПА; менее 4 симптомов — ограниченной ПА. Указанные варианты ПА в свою очередь подразделяют на ситуационные и спонтанные. Шкала позволяет оценивать четыре типа атак: развернутые ситуационные ПА, развернутые спонтанные ПА, ограниченные по симптоматике ситуационные ПА и ограниченные по симптоматике спонтанные ПА. Дифференцированная оценка каждого из четырех подтипов ПА включает среднее число и среднюю интенсивность ПА (от 0 до 10) за 1 неделю, предшествующую обследованию. Отдельно определяется тяжесть тревоги ожидания, сопутствующей ПА (за тот же период), которая выражается периодом времени в состоянии бодрствования, занятым состоянием опасения возможного развития очередной ПА или опасениями оказаться в ситуациях, обычно провоцирующих ее формирование.

Для диагностики обсессивно-компульсивного расстройства, как правило, используют **шкалу обсессий и компульсий Йель-Брауна** (Yale-Brown Obsessive-compulsive Scale — Y-BOCS), позволяющую также провести оценку общей выраженности обсессивно-компульсивных феноменов и их дифференцированных подтипов. Эта шкала содержит 16 пунктов-симптомов, охватывающих практически весь диапазон клинических проявлений указанного расстройства (обсессивные нарушения — идеаторные навязчивости; компульсивные нарушения — двигательные навязчивости и ритуалы, патологические сомнения, обсессивная заторможенность и др.). Симптомы ранжируются по степени тяжести от 0 до 4 баллов (0 — отсутствие симптома;

1 — слабая степень; 2 — средняя степень; 3 — тяжелая степень; 4 — крайне тяжелая степень). Каждый симптом оценивается по состоянию пациента в течение одной недели, предшествующей заполнению шкалы: определяется средняя степень тяжести симптомов (с учетом их частоты, а также времени, затрачиваемого пациентом на выполнение связанных с ними ритуалов) за указанный период. В шкале предусматривается возможность отдельной оценки степени дезадаптации, связанной с обсессивно-компульсивными нарушениями (избегание, способность контролировать обсессии и компульсии, степень критичности). После заполнения шкалы рассчитывается суммарный балл, отражающий выраженность обсессивно-компульсивного расстройства в целом. Может быть проведена и оценка тяжести отдельных проявлений указанного расстройства.

Шкала клинической диагностики посттравматического стресса (CAPS) разработана в двух вариантах. Первый предложен для диагностики тяжести текущего ПТСР как в течение прошлого месяца, так и в посттравматическом периоде в целом. Второй вариант CAPS предназначен для дифференцированной оценки симптоматики в течение последних двух недель. Применение методики не только дает возможность оценить по 5-балльной шкале каждый симптом с точки зрения частоты и интенсивности проявления, но и определить достоверность полученной информации.

В отечественной психиатрии (Александровский Ю.А., 2007) на основании принципов многовекторной системы была разработана **шкала для изучения эффективности и переносимости анксиолитических препаратов** у больных с невротическими и соматоформными расстройствами. Оценка состояния осуществляется по векторам: I — [illegible]; II — [illegible]; IIа — [illegible]; IIб — двигательную заторможенность, IIв — интеллектуальную заторможенность); III — нарушения системы «сон–бодрствование» (IIIа — [illegible]; IIIб — [illegible]; IIIв — [illegible]; IV — вегетативные [illegible] сонливость); IV — вегетативные [illegible] функции (IVа — вегетативная [illegible] ность, IVб — вегетативное обеспечение деятельности); V — когнитивные расстройства (Vа — нарушения памяти, Vб — нарушения внимания, Vв — нарушения психомоторной активности). Вместе с тем возможности использования данной шкалы для анализа прочих психопатологических проявлений, характерных для невротических расстройств (обсессивного, ипохондрического спектра и т.п.), требуют дополнительного изучения.

Шкалы для диагностики патологии личности

Изучение индивидуально-типологических свойств, лежащих в основе клинического паттерна, имеет первостепенное значение, определяя направление выбора средств лечения и социальной реадаптации больного, а для решения этих задач психодиагностика — основной инструмент клинико-психологического исследования.

Структурированное клиническое интервью для оценки расстройств личности по оси II DSM-IV (First M.B. et al., 1995) — эффективный инструмент, предназначенный для помощи исследователям в стандартизации и точной диагностике 10 типов расстройств личности в соответствии с критериями DSM-IV. Интервью построено по традиционному способу с опорой на объективизацию внутреннего опыта пациента, детализированное выявление [illegible] паттернов поведения и социальной коммуникации. Интервью [illegible] все критерии личностной патологии и требует документированного подтверждения подлинности [illegible] примеров.

Многоосевой клинический опросник Милона [illegible] на теории личности [illegible] доктора Милона предназначен [illegible] для измерения [illegible] расстройств личности на основе критериев DSM-IV у взрослых пациентов [illegible] синдромы. Тест содержит

175 пунктов, и его проведение занимает в среднем 25–30 мин.

Опросник включает 14 шкал для оценки расстройств личности (шизоидного, избегающего, депрессивного, зависимого, гистрионического, нарциссического, антисоциального, агрессивного-садистического, компульсивного, негативистического и мазохистского), 3 шкалы для оценки тяжелых расстройств личности (шизотипального, пограничного и параноидного), 7 шкал для определения синдромологической картины (тревожные, соматоформные расстройства, мания, дистимия, алкогольная и наркотическая зависимость, ПТСР), шкалы для выявления структурных нарушений мышления, тяжелой депрессии и бредовых расстройств, 3 модифицирующих индекса (открытости, условной желательности и фальсификации) и интегральный индекс валидности.

В основе большинства самоопросников по структуре личности и ее патологии лежит **пятифакторная модель личности C. Cloninger** (2000). Эта модель предполагает, что личность может быть описана в общих терминах 5 измерений (личностные аспекты заключены в скобки):

- нейротизм (эмоциональный);
- конформизм (мировоззренческий);
- экстраверсия (межличностный);
- добросовестность (мотивационный);
- открытость переживаниям (эмпирический).

Эта модель помогает интегрировать точки зрения очень разных и исторически конфликтующих школ (например, бихевиоризма, гуманизма, социального обучения, когнитивного развития и психоанализа) и дает основу для организации обширного спектра существующих личностных тестов. Важность 5-факторной модели состоит в обеспечении широкой концептуальной поддержки для нескольких сотен специфических личностных факторов, описанных в современных учебниках, и эмпирической поддержки проведенного кросс-культурального обобщения. Один из наиболее известных опросников — NEO-PI-R (Costa P.T. Jr., McCrae R. R., 1992). В рамках диагностических осей этого инструмента выделяют следующие суперфакторы: эмоциональная стабильность–невротизм, интраверсия–экстраверсия, закрытость–открытость новому опыту, антагонизм–доброжелательность к другим людям, несобранность–сознательность в деятельности. К числу прочих, несколько менее распространенных тестов можно отнести следующие: опросник темперамента и характера Клонингера, многомерный личностный опросник Теллегена, личностный опросник Джексона, личностный опросник Ли–Эштона, форму исследования личности (Personality Research Form).

Вместе с тем модель 5 факторов личности не лишена недостатков. Среди основных отмечают отсутствие некоторых важных концепций (таких как импульсивность) и то, что модель скорее имеет теоретический и описательный характер и мало что объясняет.

По-прежнему широкое распространение имеет **стандартный многопрофильный метод исследования личности** (СМИЛ). Он представляет собой модификацию теста «Миннесотский многоаспектный личностный опросник» (MMPI — Minnesota Multiphasic Personality Inventory), предложенного С. Хатуэем и Дж. Маккинли в 1940 г. для профессионального отбора летчиков во время Второй мировой войны. Данный тест является реализацией типологического подхода к изучению личности и занимает ведущее место среди других личностных опросников в психодиагностических исследованиях. Собственной теоретической основы тест MMPI не имеет. Для составления утверждений авторы использовали жалобы больных, описания симптоматики тех или иных психических заболеваний в клинических руководствах (классификация психических заболеваний, предложенная Э. Крепелином), ранее разработанные опросники. Первоначально утверждения были предъявлены значительной группе здоровых людей, что позволило определить их нормативные показатели. Затем эти показатели были сопоставлены с данными, полученными при обследовании различных клинических групп. Так были отобраны утверждения, которые

достоверно дифференцировали здоровых и каждую из изученных групп больных. Эти утверждения объединили в шкалы, названные в соответствии с клинической группой, по которой та или иная шкала была валидизирована.

С помощью **шкал MMPI** оценивают симптомы, присущие пациентам с психическим расстройством. Любая гипотеза, исходящая из интерпретации ведущих пиков профиля, должна быть подтверждена показателями других шкал (и прежде всего независимыми от результатов, полученных с помощью MMPI), данными о личности обследуемого.

В 1989 г. опросник был значительно переработан (рестандартизационный проект начался в 1982 г.) и опубликован под названием **MMPI-2** (Бучер Дж. и др., 1989). Одновременно были выпущены как печатная, так и электронная версии. Новая редакция опросника содержит 567 утверждений (394 утверждения из раннего варианта, 66 модифицированных и 107 разработанных вновь). MMPI-2, так же как MMPI, содержит 3 контрольные шкалы и 10 шкал клинических (утверждения 1–370). Новые шкалы были разработаны специально для MMPI-2. С их помощью оцениваются такие свойства, как: тревожность (1), подверженность страхам (2), обсессивность (3), депрессивность (4), забота о здоровье (5), причудливость, странность мышления (6), гневливость (7), циничность (8), склонность к антисоциальным поступкам (9), близость типу А личности (10), низкая самооценка (11), семейные проблемы (12), социальный дискомфорт (13), помехи в работе (14), негативные индикаторы для лечения (15).

MMPI-2 содержит и 3 новые контрольные шкалы (Fb, VRIN и TRIN). Первая шкала состоит из редко подтверждаемых утверждений. Вторая и третья — шкалы несовместимости ответов, с помощью которых оценивается степень выраженности у обследуемого тенденции отвечать в противоречивой манере.

Личностный диагностический опросник PDQ-4 (Hyler S.E. et al., 1987) предназначен для унифицированной диагностики расстройств личности в соответствии с критериями DSM-III-R. Опросник состоит из 99 пунктов, при ответе на которые пробанду предлагается оценить не только их наличие или отсутствие, но и длительность существования, сферы жизнедеятельности, в которых они преимущественно проявляются (дома, на работе, в неформальных коллективах и иных сферах), а также наличие или отсутствие дисстрессирующего фактора.

Перечисленные шкалы являются общими для всех разделов психиатрии, но имеются и шкалы, используемые, преимущественно, в пограничной, гериатрической и детской психиатрии.

Клиниметрия и перспективы развития стандартизированной диагностики

Перечень приведенных выше шкал и/или их описаний, безусловно, дает лишь поверхностное представление обо всем спектре стандартизированных методов диагностики психических расстройств, что невольно вдохновляет на более широкое их применение в практической деятельности. Однако следует помнить и об ограничениях, которые заложены в основу многих подобных диагностических инструментов. В первую очередь они обусловлены тем, что методология их разработки опиралась на клинически шаткое основание психометрической теории, которая не всегда может быть автоматически приспособлена к психопатологии.

Так, одним из факторов, затрудняющих использование психометрических подходов в лечебной практике, является требование одномерности конструкции, лежащей в теоретической основе теста и указывающей, что шкалы теста измеряют один и тот же параметр. Одномерность же конструкции — внутренняя надежность, способна существенно снизить ее способность к отражению динамики состояния, и кроме того, не всегда указывает на высокую чувствительность.

Клиниметрическая модель, альтернативная психометрической, была пред-

ложена как концептуальное основание для оценки клинических явлений, диагностики, построения моделей прогноза и лечения. Термин «клиниметрия» впервые был введен в 1983 г. исследователем из Йельского университета, доктором А. Фейнштейном, который описал 6 основных принципов клиниметрического подхода:

- выбор вопросов для теста должен базироваться скорее на экспертной оценке, чем на использовании статистических техник;
- весовые коэффициенты вопросов должны обосновываться опытом клиницистов или особенностями переживания пациентов (а не унифицированными оценками, принятыми в психометрических техниках);
- спектр вопросов должен быть гетерогенным, то есть они должны охватывать всю совокупность симптомов или явлений, наблюдающихся в конструкте (в противовес гомогенности характеристик в психометрии);
- простота использования, которая должна позволять подсчитывать итоговый индекс максимум с помощью ручки или карандаша (вместо сложных алгоритмов, требующих компьютерных программ);
- «внешняя» валидность, основанная на включении всех уместных наблюдаемых клинических феноменов (а не исключение вопросов при их низкой корреляции с другими пунктами шкалы);
- использование жалоб пациента в качестве исходной информации (вместо умозрительных теоретических схем, обосновывающих включение вопросов, которые могут не соответствовать переживаниям пациента, но укладываться в предопределенную систему подсчета).

При разработке психометрических шкал выбирают между считающимися равноценными пунктами, и в случае их низкой корреляции с другими вопросами они легко могут быть заменены другими. Конструирование клиниметрических шкал исключает возможность замены показателей, вследствие чего для подтверждения содержательной валидности методики должна использоваться верификация пунктов группой экспертов. Это положение относится и к прочим показателям надежности.

Другое отличие касается весовых коэффициентов, присваиваемых отдельным пунктам методики. В психометрических инструментах дифференцированное градуирование пунктов едва ли изменит дискриминантную способность шкалы из-за высокой корреляции между пунктами. В клиниметрических шкалах, где внутренняя корреляция приближается к нулю или даже отрицательна, раздельная градуировка вопросов имеет большое значение. Так, например, в шкале оценки депрессии Гамильтона различные весовые коэффициенты для основных пунктов (отражающих собственно депрессивную симптоматику) и факультативных симптомов (в частности, расстройства сексуальной сферы, бессонницы) отражают разную значимость для дифференцирования степени тяжести депрессивного синдрома.

Считают, что клиниметрические принципы следует учитывать при разработке рейтинговых шкал. В качестве примера можно привести несколько сокращенных версий HAM-D: HAM-D_6, шкалу Майера, подшкалу осевых симптомов, которые, как установлено, более чувствительны при оценке динамики, нежели полная версия. Их высокая чувствительность обусловлена соответствием теории раздельной реакции (Item Response Theory), сформулированной P. Bech как сочетание клинической и статистической обоснованности. Как следует из этой теории, чувствительность современных психометрических инструментов должна базироваться на данных о распространенности отдельных симптомов в популяции соответствующих больных (клиническая обоснованность) и ценности этих симптомов для клиницистов при определении тяжести расстройства (клинически и статистически обоснованный вес симптома).

Не менее важно применение клиниметрии в построении классификационных схем, поскольку современные диагностические критерии все еще находятся

под влиянием психометрической модели: степень тяжести определяется количеством признаков, а не их интенсивностью или качеством, подобно суммарному показателю по шкале, зависящему от числа выявленных позитивных симптомов.

Клиниметрия также предполагает, что удовлетворительная оценка состояния пациента требует многократных измерений в течение болезни, фактически призывая к существенной модификации одномерного, срезового подхода в диагностике, основанного на критериях DSM-IV и МКБ-10. Лонгитудинальное изучение развития расстройств может оказаться более плодотворным для диагностики и планирования лечения, чем кросс-секциональный диагноз.

Таким образом, теория клиниметрии предлагает концептуальный и методологический базис для существенного пересмотра диагностических подходов, как к отдельным формам психических расстройств, так и коморбидных им синдромам. С клинической точки зрения это обусловливает большую гибкость и адекватность в выборе лечебной тактики.

В ряде приведенных выше диагностических инструментов представлены клиниметрические показатели (например, факторы Мардера для PANSS, индексы для шкалы HAM-D), однако, эта работа представляется еще далекой от завершения.

Список литературы

1. *Александровский Ю.А. Пограничные психические расстройства: Руководство для врачей. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 720 с.*
2. *Зейгарник Б.В. Патопсихология. — М.: Изд. Московского университета, 1986. — 288 с.*
3. *Мосолов С.Н. Шкалы психометрической оценки симптоматики шизофрении и концепция позитивных и негативных расстройств — М., 2000. — 240 с.*
4. *Руководство по психиатрии / Под ред. А.С. Тиганова. — М.: Медицина, 1999. — Т. 1. — 712 с.*
5. *Babor T.F., De la Fuente J.R., Saunders J., Grant M. The Alcohol Use Disorders Identification Test: Guidelines for use in Primary Health Care. — WHO. — 1992. — 30 p.*
6. *Bech P. Rating scales in depression: limitations and pitfalls // Dialogues in clinical neuroscience. — 2006. — Vol. 8. — N. 2. — P. 207–216.*
7. *Blake D.D., Weathers F.W., Nagy L.M. et al. The development of a Clinician-Administered PTSD Scale // J. Traum. Stress. — 1995. — Vol. 8. — N. 1.http://link.springer.com/journal/10960/8/1/page/1 — P. 75–90.*
8. *Cummings J.L., Mega M., Gray K. et al. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia // Neurology. — 1994. — Vol. 44. — N. 12. — P. 2308–2314.*
9. *Dijkers M.P. J. M., Diamond J.J., Marion R. Psychometrics and clinimetrics in assessing environments: a comment suggested by MacKenzie et al. // J. Allied Health. — 2003. — Vol. 32. — N. 1. — P. 38–45.*
10. *Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P. R. «Mini-mental state». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician // J. Psychiatr. Res. — 1975. — Vol. 12. — N. 3. — P. 189–198.*
11. *Goodman W.K., Price L.H., Rasmussen S.A. et al. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale: II. Validity // Arch.Gen. Psychiatry. — 1989. — Vol. 46. — N. 11. — P. 1012–1016.*
12. *Kay S.R., Opler L.A., Lindenmayer J.P. Reliability and validity of the positive and negative syndrome scale for schizophrenics // Psychiatry Res. — 1988. — Vol. 23. — N. 1. — P. 99–110.*
13. *Rosen W.G., Terry R.D., Fuld P.A. et al. Pathological verification of ischemic score in differentiation of dementias // Ann. Neurol. — 1980. — Vol. 7. — N. 5. — P. 486–488.*
14. *Sheehan D.V., Hamell-Sheehan K. Anxiety: Psychobiological and Clinical Perspectives — NY: Hemisphere Publishing, 1990. — 292 p.*
15. *Sullivan J.T., Sykora K., Schneiderman J. et al. Assessment of alcohol withdrawal. the revised clinical institute withdrawal assess-*

ment for alcohol scale (CIWA-Ar) Br.J. Addict. — 1989. — Vol. 84. — N. 11. — P. 1353–1357.

16. Tariot P.N., Mack J.L., Patterson M.B. et al. The behavior rating scale for dementia of the consortium to establish a registry for Alzheimer's disease. The behavioral pathology committee of the consortium to establish a registry for Alzheimer's disease // Am.J. Psychiatry. — 1995. — Vol. 152. — N. 9. — P. 1349–1357.

17. Zimmerman M. A Self-Report Scale to Help Make Psychiatric Diagnoses: The Psychiatric Diagnostic Screening Questionnaire // Arch Gen Psychiatry. — 2001. — Vol. 58. — N. 8. — P. 787–794.

РАЗДЕЛ II

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Глава 6. Антипсихотики

Указатель описаний ЛС

Продолжение см. на с. 143

Антипсихотические препараты (нейролептики) — психотропные средства, обладающие антипсихотической и седативной активностью, выраженность которой определяется индивидуальной характеристикой лекарственного средства (ЛС). В настоящее время принято выделять две группы (или категории) препаратов.

- **Типичные** — антипсихотики I поколения, поскольку объединяет ЛС, первоначально появившиеся в клинической практике,
- **Атипичные антипсихотики**. Эта группа, исходя не столько из времени появления этих препаратов на фармакологическом рынке, сколько из особенностей их клинико-химического профиля (что более важно для клинического применения), объединяет антипсихотики последующих поколений: II и III поколения.

Особенности терапевтической активности новых лекарственных форм, прежде всего селективность их действия, позволили расширить диапазон показаний для назначения препаратов этого класса. Так, наряду с продуктивными (психотическими) расстройствами, остающимися в числе основных клинических симптомов для действия антипсихотиков, некоторые из них, преимущественно современного поколения, показаны для коррекции негативных (прежде всего вторичных), когнитивных и аффективных нарушений.

В настоящее время показания для применения антипсихотиков включают как психозы различной этиологии (шизофрения, шизоаффективное расстройство, органические психозы, биполярное аффективное расстройство (БАР), депрессии с психотическими включениями и др.), так и некоторые формы невротических расстройств. С учетом произошедших изменений в диапазоне терапевтической активности применяемых на практике ЛС этого класса в современной литературе активно дискутируется вопрос о правомерности сохранения за ними самого названия «антипсихотические средства».

Классификация

Принято разделять антипсихотики по их химической структуре и нейрохимическому механизму их действия. К настоящему времени установлено, что для связывания с теми или иными нейрорецепторами имеет значение не столько сама химическая структура препарата, сколько пространственная

Указатель описаний ЛС

конфигурация молекулы. Согласно гипотезе T. Savini (1974), ЛС этого класса по пространственной структуре могут быть разделены на 6 больших групп.

- Фенотиазиновые другие трициклические производные:
  — алифатические (алимемазин, промазин, хлорпромазин);
  — пиперидиновые (тиоридазин);
  — пиперазиновые (перфеназин, трифлуоперазин, тиопроперазин, флупентиксол, флуфеназин).
- Бутирофеноны (бенперидол*, галоперидол, дроперидол).
- Тиоксантены (зуклопентиксол, хлорпротиксен).
- Замещенные бензамиды (амисульпирид*, сульпирид, сультопирид*, тиаприд).
- Производные бензодиазепина или бензотиазепина (кветиапин, клозапин, оланзапин, азенапин).
- Производные индола или диона:
  — бензизоксазол (рисперидон, палиперидон);
  — бензизотиазолилпиперазин (зипрасидон);
  — индол (сертиндол);
  — пиперазинилхинолинон (арипипразол, буфепренокс*).

Химическая структура определяет и фармакодинамические свойства препаратов.

Механизм действия и фармакологические эффекты

Основной до настоящего времени остается гипотеза воздействия антипсихотиков на дофаминовые нейрорецепторы (прежде всего на D_2-рецепторы), опирающаяся на исследования A. Carlsson и M. Linqust (1963) о нарушенном при психозах обмене дофамина в головном мозге. Немаловажно отметить различия между первоначальными и уточненными представлениями о том, какую роль играет дисбаланс дофаминовой передачи в корковых и подкорковых структурах для развития симптомов шизофрении. Так, согласно ранней (классической) дофаминовой теории, избыток дофамина в субкортикальных областях и гиперстимуляция D_2-рецепторов приводят к возникновению продуктивных симптомов. Последующая модернизация этой теории произошла в начале 1990-х гг., когда уточненные данные показали, что дефицит дофамина в D_1-рецепторах префронтальной коры вместе с недостаточной их стимуляцией приводит к возникновению негативных симптомов и когнитивного дефицита. В свете этого, согласно современному пониманию, оба типа нарушений дофаминергической передачи (переизбыток субкортикального дофамина и его дефицит

в префронтальной коре) — суммарный результат нарушения синаптической передачи, связанный с гипофункцией N-метил-D-аспартата. Исследованиями показана прямая зависимость выраженности антипсихотического эффекта препарата от силы его блокирующего воздействия на различные дофаминергические рецепторы. К настоящему времени выделено 4 типа таких рецепторов.

- D_1 находятся преимущественно в зоне черного вещества и полосатого тела (так называемая нигростриальная область), а также в префронтальной области.
- D_2 — в нигростриальной, мезолимбической областях и передней доле гипофиза (секреция пролактина).
- D_3 (пресинаптические) — в различных структурах мозга, контролируют дофаминергическую активность по закону отрицательной обратной связи.
- D_4 (пресинаптические) находятся преимущественно в нигростриальной и мезолимбической областях.

Также можно считать доказанным тот факт, что именно блокада D_2-рецепторов становится причиной развития антипсихотического и вторичного седативного эффектов, а также экстрапирамидных симптомов (ЭПС). Другие клинические проявления блокады этого типа рецепторов — аналгезирующее и антиэметическое действие антипсихотиков (уменьшение тошноты и рвоты в результате угнетения рвотного центра), а также снижение содержания гормона роста и увеличение синтеза пролактина (нейроэндокринные побочные эффекты, включая галакторею и нарушения менструального цикла). Длительная блокада нигростриальных D_2-рецепторов приводит к появлению их гиперчувствительности, ответственной за развитие поздних дискинезий и психозов сверхчувствительности. Вероятные клинические проявления блокады пресинаптических D_3- и D_4-рецепторов связаны преимущественно со стимулирующим эффектом препаратов. Благодаря частичной блокаде этих рецепторов в нигростриальной и мезолимбокортикальной областях активирующие и инцизивные (мощные, высокоактивные) антипсихотики в небольших дозах могут стимулировать, а в высоких дозах подавлять дофаминергическую передачу.

Кроме первоначально выделенного дофамина, позднее были определены и другие нейротрансмиттеры, принимающие участие в патогенезе шизофрении, такие как серотонин, γ-аминобутировая кислота, глутамат, норадреналин, ацетилхолин и различные нейропептиды. Хотя роль этих медиаторов не до конца изучена, тем не менее понятно, что манифестация заболевания — результат многочисленных нейрохимических сдвигов в организме.

Интерес к функциям серотонинергической системы во многом объясняется тем, что в различных отделах мозга эта система оказывает модулирующее влияние на дофаминергические структуры. В частности в мезокортикальной области серотонин угнетает высвобождение дофамина, соответственно блокада постсинаптических 5-HT-рецепторов ведет к увеличению содержания дофамина. Развитие негативной симптоматики при шизофрении связывают с гипофункцией дофаминовых нейронов в префронтальных структурах коры большого мозга. В настоящее время известно около 15 типов центральных 5-HT-рецепторов. Экспериментально обнаружено, что антипсихотики связываются в основном с 5-HT-рецепторами первых трех типов. На $5\text{-}HT_{1a}$-рецепторы эти препараты оказывают в основном стимулирующий (агонистический) эффект. Вероятные клинические последствия — усиление антипсихотической активности, уменьшение выраженности когнитивных расстройств, коррекция негативной симптоматики, антидепрессивное действие и снижение числа ЭПС. Существенное значение имеет воздействие нейролептиков на $5\text{-}HT_2$-рецепторы, особенно на подтипы $5\text{-}HT_{2a}$. Они находятся преимущественно в коре мозга, и их чувствительность у больных шизофренией повышена. С блокадой $5\text{-}HT_{2a}$-рецепторов связывают способность нейролептиков нового поколения уменьшать выраженность негативной

симптоматики, улучшать когнитивные функции, регулировать сон за счет увеличения общей продолжительности его медленноволновых стадий, уменьшать агрессивность и ослаблять депрессивную симптоматику и мигренеподобные (возникающие вследствие сосудисто-мозговых нарушений) головные боли. С другой стороны, при блокаде 5-HT_{2a}-рецепторов возможны усиление гипотензивных эффектов и нарушение эякуляции у мужчин. Считают, что воздействие нейролептиков на 5-HT_{2c}-рецепторы вызывает седативный (анксиолитический) эффект, усиление аппетита (сопровождающееся увеличением массы тела) и уменьшение синтеза пролактина.

5-HT_3-рецепторы находятся преимущественно в лимбической области, и при их блокаде прежде всего развивается антиэметический эффект, а также усиливается антипсихотическое и анксиолитическое действие.

Возникновение паркинсоноподобной симптоматики зависит также от блокирующей силы препарата на М-холинергические рецепторы. Холинолитическое и дофамин-блокирующее действия в известной мере находятся в реципрокных отношениях. Известно, например, что в нигростриальной области D_2-рецепторы сдерживают высвобождение ацетилхолина. При блокаде более 75% D_2-рецепторов в нигростриальной области баланс нарушается в пользу холинергической системы. Именно этим обусловлено корригирующее влияние на нейролептические ЭПС холинолитических препаратов (корректоров). Хлорпротиксен, клозапин и оланзапин обладают высокой тропностью к м-холинергическим рецепторам и практически не вызывают ЭПС, так как блокируют одновременно холин- и дофаминергические рецепторы. Галоперидол и производные фенотиазина пиперазинового ряда оказывают выраженное воздействие на дофаминовые, но очень слабо влияют на м-холиновые рецепторы. Этим обусловлена их способность вызывать выраженные ЭПС, которые уменьшаются при применении очень высоких доз, когда холинолитическое влияние становится ощутимым. Помимо уменьшения дофамин-блокирующего действия на D_2-рецепторы нигростриальной области и нивелирования ЭПС, сильное холинергическое влияние может обусловливать ухудшение когнитивных функций, в том числе мнестические расстройства, а также периферические побочные эффекты (сухость слизистых оболочек, нарушение аккомодации, запоры, задержка мочи, спутанность сознания и т. д.). Достаточно сильное блокирующее воздействие нейролептики оказывают на гистаминовые рецепторы I типа, с чем связывают прежде всего выраженность седативного эффекта, а также увеличение массы тела вследствие усиления аппетита. Антиаллергическое и противозудное действие нейролептиков также связывают с их антигистаминными свойствами. Помимо дофамин-блокирующего, антисеротонинергического, холинолитического и антигистаминного эффектов, большинство нейролептиков обладают адренолитическими свойствами, то есть блокируют как центральные, так и периферические α_1-адренорецепторы. Блокирующее действие этих препаратов бывает причиной нейровегетативных побочных эффектов (артериальная гипотензия, тахикардия и т. д.), а также усиления гипотензивного эффекта адреноблокаторов. Таким образом, клинический эффект антипсихотика представляет суммацию воздействий на различные рецепторные образования.

В работах приводятся данные о силе связывания (аффинитете) отдельных нейролептиков с различными видами нейрорецепторов. По нейрохимическому профилю действия антипсихотики можно условно разделить на 6 групп **(табл. 6.1)**.

Первая группа — избирательные блокаторы D_2- и D_4-рецепторов (сульпирид, амисульприд, галоперидол и др.) из групп производных бензамида и бутирофенона. В небольших дозах преимущественно за счет блокады пресинаптических D_4-рецепторов они активируют дофаминергическую передачу нервных импульсов и оказывают стимулирующее (дезингибирующее) действие, в больших

Таблица 6.1. Характеристика профилей действия антипсихотических средств на рецепторы мозга

Группы препаратов	Рецепторы головного мозга										
	D_1	D_2	D_3	D_4	5-HT_{1a}	5-HT_{2a}	5-HT_{2c}	α_1	M	H_1	D_2/5-HT_{2a}
Первая группа											
Сульпирид	–	++	?	–	?	–	?	–	–	–	50/1
Амисульприд	–	++	?	–	?	–	?	–	–	–	60/1
Галоперидол	±	++++	+++	+++	–	+	–	++	–	–	25/1
Вторая группа											
Флупентиксол	++	++	?	?	?	+	?	+	–	–	1/1
Флуфеназин	++	+++	?	?	–	++	+	++	–	+	2/1
Зуклопентиксол	+	+++	?	?	?	+	?	++	–	–	3/1
Третья группа											
Хлорпротиксен	+	++	?	?	?	+++	?	+++	++	–	1/30
Хлорпромазин	–	+++	+++	+	?	+++	?	+++	++	++	1/5
Левомепромазин	–	++	?	?	?	++	?	+++	++	++	1/10
Четвертая группа											
Рисперидон	±	++	++	++	+	++++	+	+++	–	+	1/8
Зипрасидон	–	+++	++	+	+++	+++	++	++	–	±	1/2
Сертиндол	±	++	++	++	++++	++++	+++	+++	–	–	1/3
Пятая группа											
Клозапин	±	++	±	+	++	+++	++	+++	+++	++	1/30
Оланзапин	–	++	–	–	+	++	+	–	–	–	1/50
Кветиапин	±	+	+	–	+	++	±	+++	–	++	1/1
Шестая группа											
Арипипразол	+++	++++	++	++	++	+++	++	–	?	?	10/1

D — дофаминовые, 5-HT — серотониновые, α_1 — адреналовые, M — мускариновые, H_1 — гистаминовые рецепторы; «–» — отсутствие активности, «±» — активность сомнительна, «+» — слабая активность, «++» — умеренная активность, «+++» — выраженная активность, «++++» — максимальная активность, «?» — отсутствие данных; D_2/5-HT_{2a} — показатель соотношения аффинитета у ЛС к D_2- и 5-HT_{2a}-рецепторам.

дозах — блокируют D_2-рецепторы во всех областях мозга, что клинически проявляется выраженным антипсихотическим эффектом, а также экстрапирамидными и эндокринными (ввиду пролактинемии) побочными расстройствами.

Вторая группа — высокоактивные блокаторы D_2-рецепторов, а также ЛС, слабо или умеренно блокирующие 5-HT_{2a}- и 5-HT_{1a}-рецепторы (флупентиксол, флуфеназин, зуклопентиксол и др.), то есть в основном пиперазиновые производные фенотиазина или близкие к ним по стереохимической структуре тиоксантены. Как и препараты первой группы, эти нейролептики оказывают прежде всего ярко выраженное антипсихотическое (инцизивное) действие, а также вызывают ЭПС и пролактинемию. В малых дозах они оказывают умеренно активирующее (психостимулирующее) действие.

Третья группа — поливалентные седативные нейролептики, недифференцированно блокирующие большинство нейрорецепторов. Эти ЛС оказывают отчетливо выраженное блокирующее действие на дофаминовые рецепторы, а также вызывают сильный адренолитический и холинолитический эффекты. Сюда относят большинство седативных нейролептиков, прежде всего алифатические и пиперидиновые производные фенотиазина, а также близкие к ним по стереохимической структуре тиоксантены (хлорпромазин, левомепромазин, хлорпротиксен и др.). В спектре психотропной активности

данных препаратов преобладают ярко выраженный первичный седативный эффект, развивающийся независимо от применяемой дозы, и умеренный антипсихотический эффект. Кроме того, ЛС данной группы из-за резко выраженного холинолитического действия вызывают слабые или умеренно выраженные экстрапирамидные и нейроэндокринные побочные эффекты, но часто приводят к развитию ортостатической гипотензии и других вегетативных реакций вследствие выраженной блокады α_1-адренорецепторов.

Четвертая группа — нейролептики, в одинаковой степени блокирующие D_2- и 5-HT_{2a}-рецепторы (последние в несколько большей степени) и в умеренной степени — α_1-адренорецепторы. К данной группе относят представителей нового поколения атипичных антипсихотиков (рисперидон, зипрасидон, сертиндол), имеющих различную химическую структуру. Нейрохимический механизм действия определяет их избирательное влияние, прежде всего на мезолимбические и мезокортикальные области мозга. Наряду с отчетливым антипсихотическим эффектом, отсутствием или слабой выраженностью ЭПС (при использовании терапевтических доз), слабой или умеренной пролактинемией и умеренными адренолитическими свойствами (гипотензивные реакции), эта группа антипсихотиков способна корригировать негативную симптоматику путем опосредованной стимуляции дофаминергической передачи в коре мозга (*см. ниже*).

Пятая группа — поливалентные атипичные антипсихотики трициклической дибензодиазепиновой или близкой к ней структуры (клозапин, оланзапин и кветиапин). Так же, как и препараты третьей группы, они недифференцированно блокируют большинство нейрорецепторов. Однако 5-HT_{2a}-рецепторы блокируются сильнее, чем D_2- и D_4-рецепторы, особенно расположенные в нигростриальной области. Это определяет фактическое отсутствие или слабое экстрапирамидное действие и отсутствие связанных с усилением синтеза пролактина нейроэндокринных побочных явлений при отчетливом антипсихотическом эффекте и способности уменьшать выраженность негативной симптоматики. Кроме того все препараты этой группы обладают выраженными адренолитическими и антигистаминными свойствами, что определяет седативный и гипотензивный эффекты. Клозапин и оланзапин оказывают достаточно выраженное блокирующее влияние также на мускариновые рецепторы и приводят к развитию холинолитических побочных эффектов.

Тем самым общим биохимическим свойством у всех нейролептиков, рассмотренных в этих 5 группах, является их способность блокировать постсинаптические дофаминергические рецепторы с компенсаторным усилением синтеза и метаболизма дофамина.

Шестая группа включает пока единственный атипичный антипсихотик арипипразол, который сравнительно недавно появился на отечественном психофармакологическом рынке. Этот препарат — частичный агонист D_2-рецепторов, причем выступает он в роли функционального антагониста при гипердофаминергическом состоянии и в роли функционального агониста при гиподофаминергическом профиле. Такой уникальный рецепторный профиль арипипразола дает возможность снизить риск появления ЭПС и гиперпролактинемии при его назначении. Кроме того, арипипразол выступает в роли частичного агониста 5-HT_{1a}-рецепторов и одновременно он же — антагонист 5-HT_{2a}-рецепторов. Предполагают, что подобное взаимодействие с рецепторами ведет в целом к сбалансированному функционированию серотониновой и дофаминовой систем, поэтому механизм действия арипипразола можно обозначить как стабилизирующий дофаминово-серотониновую систему.

Таким образом, современный уровень знаний о нейрохимических механизмах действия нейролептиков позволяет предложить новую, патогенетически более обоснованную фармакодинамическую классификацию данной группы психотропных средств. Применение этой классификации позволяет прогнозировать спектр психотропной активности, переносимость и вероятные лекарственные взаимодействия

того или иного ЛС. Другими словами, особенности нейрохимической активности препарата в значительной мере определяют особенности его клинической активности, которыми следует руководствоваться при выборе того или иного антипсихотического ЛС для конкретного больного.

Приведенные в **табл. 6.1** показатели соотношений между уровнями аффинитета препаратов к дофаминовым D_2- и серотониновым 5-HT_{2a}-структурам используют как один из важных критериев при определении принадлежности конкретного препарата к тому или другому поколению антипсихотиков.

По мнению С.Н. Мосолова (2012), можно выделить **4 поколения** антипсихотиков, сформировавшихся в результате фармакологической эволюции.

- **Нейролептики** — дофаминовые антагонисты с селективным или преимущественным антагонизмом в отношении D_2-рецепторов
- **Атипичные антипсихотики** — дофаминово-серотониновые антагонисты. У этих ЛС антагонизм в отношении 5-$HT2_a$-рецепторов выше, чем в отношении D_2.
- **Частичные агонисты дофамина** отличаются от других антипсихотиков тем, что они стабилизируют трансмиссию дофамина на определенном уровне. При избытке этого нейротрансмиттера они ее понижают за счет блокады D_2-рецепторов (ослабление психотических расстройств), а при его дефиците стимулируют ее, что уменьшает проявления негативных расстройств. Это поколение пока представлено только арипипразолом, хотя отдельные исследователи (Stahl S., 2009) включают в него также амисульприд. Ряд препаратов с аналогичным механизмом действия (буфипренокс*, карипразин* и др.) проходят предрегистрационные клинические испытания. С блокадой 5-HT_{2a}-рецепторов связывают способность преобладающего числа антипсихотиков II и III поколений уменьшать негативную симптоматику, улучшать когнитивные функции, регулировать сон, уменьшать агрессивность и ослаблять депрессивную симптоматику и интрапсихические [illegible] вторичные вследствие сосудисто-[illegible] нарушений) головные боли. Приблокаж[illegible] 5-HT_3-рецепторов, которые находятся преимущественно в лимбической области, прежде всего развивается антиэметический эффект, а также усиливается антипсихотическое и анксиолитическое действие препаратов.
- **ЛС с недофаминовым механизмом действия** (препараты будущего) оказывают воздействие на рецепторные структуры в рамках глутаматергической, холинергической, серотонинергической, γ-аминомасляная кислота (ГАМК)-ергической, нейропептидной и других мозговых нейромедиаторных систем (Tandon R. и др., 2010). Разработка антипсихотиков, точкой приложения которых служат такие рецепторные образования, находится на этапе экспериментальных и предварительных клинических исследований.
- **Антипсихотики пролонгированного действия** — отдельная группа из числа ЛС первой и последующих генераций.

Фармакологические эффекты антипсихотиков I поколения. Эти ЛС уменьшают гиперактивность дофаминергических структур в лимбической области, следовательно, основной мишенью для них являются D_2- и D_1-дофаминовые рецепторы в мезолимбической области. Соотношение аффинитета к этим рецепторам у традиционных антипсихотиков определяет их антипсихотическую мощность (потентность). Фенотиазины по химической структуре представляют трициклические молекулы и подразделяются на 3 основных подтипа.

- Алифатические производные — в основном низкопотентные соединения, то есть для достижения терапевтического эффекта необходимо использовать высокие дозы препарата.
- Пиперидиновые производные, обладающие антихолинергическими свойствами и в меньшей степени способные вызывать развитие ЭПС.
- Пиперазиновые производные — наиболее мощные антипсихотические соединения.

Тиоксантены по химической структуре сходны с фенотиазинами. Их общее свойство — анксиолитическое, седативное и тимолептическое действие. Бутиропероны — выраженные D_2-антагонисты, они обладают минимальным антихолинергическим эффектом. Эти ЛС относят к группе чрезвычайно мощных антипсихотических средств. Из них только галоперидол разрешен для использования в отечественной психиатрической практике. Дроперидол (бутирофенон короткого действия) показан для использования только в анестезиологической практике.

Фармакологические эффекты антипсихотиков II и III поколений (для ЛС, применяемых в отечественной психиатрической практике).

- Первая группа — преимущественные блокаторы серотониновых рецепторов типа 5-HT_{2a} и селективные блокаторы дофаминовых рецепторов D_2- и D_4-типов. В их фармакологических эффектах преобладает серотонин-дофаминовый антагонизм (5-HT_{2A}/D_2), который сочетается с выраженным аффинитетом к другим рецепторам, в частности холинергическим ($м_1$-) и гистаминовым (H_1-).
- Вторая группа — ЛС с селективным механизмом действия. Она включает следующие подгруппы.
  - Селективные серотонин-дофаминовые антагонисты. При терапевтическом использовании этих ЛС существует дозозависимый эффект. Применение высоких доз вызывает антипсихотический эффект, который может сопровождаться появлением ЭПС, низких доз — дезингибирующий эффект (коррекция негативных расстройств).
  - Замещенные бензамиды. Эти ЛС селективно блокируют дофаминовые рецепторы D_2 и D_3, причем в префронтальной области — пресинаптические (усиливая высвобождение дофамина), а в лимбической — постсинаптические (блокируя дофаминовую трансмиссию). Продофаминергическое действие наиболее выражено при использовании этих препаратов в дозах до 600–800 мг/сут. оно сопровождается активацией лобной коры антидефицитарным, тимоаналептическим, стимулирующим (дезингибирующим), вегетостабилизирующим клиническими эффектами. В более высоких дозах бензамиды оказывают антигаллюцинаторно-антибредовый и антикататонический эффекты, сохраняя при этом довольно слабые каталептогенные свойства.
  - Частичные агонисты дофаминовых рецепторов оказывают умеренное антипсихотическое действие и антинегативное действие с дезингибирующим компонентом. К этой группе относят арипипразол — парциальный агонист D_2-/5-HT_{1a}-рецепторов и антагонист 5-HT_{2a}-рецепторов (так называемый дофаминовый стабилизатор).
  - ЛС мультирецепторного действия (азенапин). Препарат проявляет высокое сродство ко многим типам рецепторов. Он является частичным агонистом 5-HT_{1a}- и D_1-рецепторов, к остальным рецепторам он проявляет свойство антагониста, включая серотониновые (5-HT_{1b}, 5-HT_{2a}, 5-HT_{2b}, 5-HT_{2c}, 5-HT_{5a}, 5-HT_6, 5-HT_7), адренергические (α_1-, α_{2a}-, α_{2b}-, α_{2c}), дофаминовые (D_2, D_3 и D_4) и гистаминовые (H_1 и H_2). Это средство обладает меньшим сродством к мускариновым и ацетилхолиновым рецепторам.

Приведенная классификация позволяет дифференцировать особенности терапевтического действия, профилей переносимости и безопасности препаратов, принадлежащих к выделенным группам и подгруппам. Как будет показано ниже, внутри групп, объединяемых общими свойствами, каждый препарат остается уникальным. Исключение на сегодняшний день составляет подгруппа замещенных бензамидов, поскольку материалы сравнительных исследований сульпирида и амисульприда в литературе отсутствуют.

Антипсихотики пролонгированного действия. Необходимость появления этих ЛС обусловлена следующими обстоятельствами.

- Высокая эффективность в более благоприятный (по сравнению с непролонгированными формами препаратов) профиль безопасности указывают на целесообразность применения принципа преемственности в терапии: сохранение одного и того же антипсихотика на этапах купирования психотической симптоматики и вторичной профилактики (противорецидивного лечения), но с использованием как непролонгированной, так и пролонгированной его форм, имеющих разные показатели фармакокинетики. Данный принцип нашел свое отражение в предлагаемых стандартах терапии шизофрении.
- Несоблюдение больными лекарственного режима продолжает оставаться трудно решаемой задачей: 40–70% больных не соблюдают или частично соблюдают режим терапии антипсихотиками, треть больных с первым эпизодом отказываются от приема препаратов в течение 6 мес после перенесенного эпизода.
- Каждый рецидив ввиду прерывания терапии отрицательно влияет на течение шизофрении: регистрируются более тяжелые формы расстройств с необходимостью госпитального лечения, ухудшаются показатели персонального и социального функционирования. Наконец рецидивы приводят к удорожанию лечения более чем в 4 раза.

По этим причинам данные ЛС должны обладать не только широкой эффективностью с быстрым контролем симптомов, устранением аффективных нарушений, низким риском неврологических и метаболических дисфункций, но и соответствовать более широким целям лечения, включая предоставление возможности пациентам вернуться на прежний уровень деятельности. Появление антипсихотических препаратов длительного высвобождения, особенности которых — минимальные колебания концентрации ЛС в крови и возможность начинать антипсихотическую терапию сразу с эффективной дозы без высокого риска развития нежелательных явлений, является, несомненно, перспективным направлением в развитии фармакотерапии шизофрении.

Механизм действия антипсихотиков пролонгированного действия заметно отличается от пероральных и инъекционных форм короткого действия. Существуют пролонгированные формы антипсихотических препаратов, в которых действующее вещество связано с липидами эфирными цепями. Препараты вводят внутримышечно в масляном растворе, который замедляет их всасывание. Из мышечной ткани препараты равномерно, малыми дозами поступают в кровь, что происходит постоянно в течение интервала времени между инъекциями. В организме пациентов, которые получили множественные инъекции, препараты всасываются из нескольких участков одновременно. Терапевтическая концентрация антипсихотика достигается в течение более длительного времени, что требует большего времени для достижения ремиссии. К примеру, галоперидол и флуфеназин оказывают должный терапевтический эффект приблизительно через 3 мес от начала инъекционного курса. Новая пролонгированная форма антипсихотика — палиперидон пальмитат* — является практически нерастворимым эфиром. В процессе диспергирования данной формы в жидкости образуются наночастицы с увеличенной площадью поверхности. В отличие от более старых депонированных ЛС на основе масляного растворителя, этот метод позволяет получить наносуспензию палиперидона в воде. После его введения в мышечную ткань нерастворимые частицы палиперидон пальмитата* локализуются в месте инъекции в виде агломерата. В связи с чрезвычайно низкой растворимостью в воде эти частицы очень медленно растворяются в межклеточной жидкости, перед тем как подвергнуться гидролизу эстеразами мышечной ткани до пальмитиновой кислоты и действующего вещества — палиперидона. Высвобожденный палиперидон поступает в системный кровоток в течение широкого промежутка времени от 125 до 245 дней, что позволяет проводить введение препарата 1 раз в месяц.

Учитывая, что пролонгированные формы обладают длительным действием, перед первой инъекцией с целью оценки общей переносимости (например, аллергических реакций) необходимо дать тестовую дозу внутрь. Это позволяет свести к минимуму вероятность развития идиосинкразии в отдаленном периоде.

Фармакокинетика

Фармакокинетика производных фенотиазина. Эти ЛС имеют высокое связывание с белками плазмы крови. Максимальная концентрация в крови наступает через 2–4 ч после приема внутрь и через 30–60 мин при внутримышечном введении. Выводятся главным образом почками и частично с желчью.

Фармакокинетика производных тиоксантена. Равновесная концентрация в сыворотке достигается у большинства пациентов при приеме этих средств внутрь на 5–7-е сутки.

Фармакокинетика производных бутирофенона. Особенность их фармакокинетики — хорошая всасываемость из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Препараты проявляют антагонизм по отношению к психостимуляторам, потенцируют действие наркозных, снотворных средств, наркотических анальгетиков, алкоголя и других препаратов, угнетающих центральную нервную систему (ЦНС).

В двух приведенных последовательно таблицах отражены показатели фармакокинетики **(табл. 6.2)** и диапазон используемых доз **(табл. 6.3)** при проведении психофармакотерапии (ПФТ) антипсихотиками I поколения.

Ниже в таблицах приведены данные, отражающие показатели фармакокинетики и используемые дозы при проведении ПФТ антипсихотиками II и III поколений **(табл. 6.4, 6.5)**.

Показатели фармакокинетики и используемые дозы при проведении ПФТ антипсихотиками пролонгированного действия приведены в **табл. 6.6, 6.7**.

Таблица 6.2. Некоторые фармакокинетические параметры антипсихотиков I поколения

ЛС	Биодоступность (%)	Время полужизни, ч	Активные метаболиты	Пути элиминации
Производные фенотиазина				
Хлорпромазин	50	30	есть	почки, кишечник
Левомепромазин	60	16–78	есть	почки, кишечник
Перфеназин	70	8–12	нет	почки
Промазин	60	4–6	нет	почки
Перициазин	90	12–30	нет	почки, кишечник
Тиоридазин	50	6–40	есть	почки, кишечник
Трифлуоперазин	35	15–30	нет	почки, кишечник
Производные тиоксентена				
Циклопентиксол*	45	20	нет	почки, кишечник
Хлорпротиксен	12	8–12	нет	почки, кишечник
Флупентиксол	40	35	есть	почки, кишечник
Зуклопентиксол ацетат*	44	32	нет	почки, кишечник
Производные бутирофенона				
Галоперидол	60	внутрь: 12–37; внутримышечно: 17–25; внутривенно: 10–19	нет	почки, кишечник

Таблица 6.3. Используемые дозы антипсихотиков I поколения

ЛС	Начальная доза	Диапазон используемых доз	Примечания
Производные фенотиазина			
Хлорпромазин	25 мг/сут	25–600 мг/сут	внутрь
		до 250 мг/сут	внутримышечно
Левомепромазин	25–75 мг/сут	200–250 мг/сут внутримышечно; 75–100 мг/сут внутривенно; 50–100 мг/сут внутрь	амбулаторно внутрь, 12,5–50 мг/сут
Перфеназин	4–10 мг/сут	до 64 мг/сут	внутрь
Промазин	50–200 мг/сут	до 2 г/сут	внутрь
Перициазин	5–10 мг/сут	50–60 мг/сут	внутрь (амбулаторно)
Тиоридазин	30–200 мг/сут	до 400 мг/сут	в стационаре
		до 800 мг/сут	внутримышечно глубоко!
Трифлуоперазин	4–6 мг/сут	до 10 мг/сут	внутрь
	5 мг/сут	до 40 мг/сут	
Производные тиоксентена			
Циклопентиксол*	2–20 мг/сут	до 75 мг/сут	внутрь
Хлорпротиксен	4–16 мг/сут	до 60 мг/сут	внутрь
Флупентиксол	4–16 мг/сут	до 150 мг/сут	внутрь
Зуклопентиксол	20–20 мг/сут	до 75 мг/сут	внутрь
Зуклопентиксол ацетат*	50–200 мг/сут	до 400 мг/сут	внутримышечно
Производные бутирофенона			
Галоперидол	5–15 мг/сут	до 100 мг/сут	внутрь, внутримышечно, внутривенно

Таблица 6.4. Некоторые фармакокинетические параметры антипсихотиков II и III поколений

ЛС	Биодоступность, %	Время полужизни, ч	Активные метаболиты	Пути элиминации
Замещенные бензамиды				
Амисульпирид*	48	3–4	нет	почки
Производные дибензодибензодиазепина или бензотиазепина				
Кветиапин	83	7	есть	почки, кишечник
Клозапин	50–60	75 мг — 8; 200 мг — 12	нет	почки, кишечник
Оланзапин	60	21–54	нет	почки, кишечник
Азенапин	35	24	есть	почки, кишечник
Производные индола или диона				
Рисперидон	70 — в таблетках; 94 — в каплях	20	есть	почки, кишечник
Палиперидон	28	23	нет	почки, кишечник
Зипрасидон	внутрь — 60; внутримышечно — 100	6	есть	почки, кишечник
Сертиндол	75	72	есть	кишечник
Арипипразол	87	75	нет	почки, кишечник

Таблица 6.5. Используемые дозы антипсихотиков II и III поколений

ЛС	Начальная доза, мг/сут	Диапазон используемых доз, мг/сут	Примечания
Замещенные бензамиды			
Амисульпирид*	Продуктивные симптомы		внутрь в дозах, превышающих 400 мг/сут, в 2 приема
	400–800	до 1200	
	Негативные симптомы		
	50	до 300	
Производные дибензодибензодиазепина или бензотиазепина			
Кветиапин	50	до 750	внутрь
Клозапин	150–300	до 600	внутрь
Оланзапин	5–10	до 20	внутрь, внутримышечно
Азенапин	10–20	10–20	только сублингвально, не запивая водой!
Производные индола или диона			
Рисперидон	2–6	до 16	внутрь
Палиперидон	3–6	до 12	таблетки нельзя разжевывать!
Зипрасидон	40; 10–20	до 160; до 40	внутрь; внутримышечно не более 3 дней!
Сертиндол	4	до 12–20	внутрь
Арипипразол	10–15	до 30	внутрь

Таблица 6.6. Некоторые фармакокинетические показатели антипсихотиков пролонгированного действия

ЛС	Время полужизни	Активные метаболиты	Путь элиминации
Галоперидол	3 нед	нет	кишечник, почки
Зуклопентиксол деканоат*	19 дней	нет	почки, кишечник
Флупентиксол деканоат*	3 нед	нет	почки, кишечник
Флуфеназин деканоат*	7–10 дней	нет	почки, печень
Рисперидон конста*	7–10 дней	есть	почки, кишечник
Палиперидон пальмитат*	25–40 дней	есть	почки
Кветиапин	7–12 ч	есть	почки, кишечник

Таблица 6.7. Используемые дозы антипсихотиков пролонгированного действия

Генерическое название	Торговое название	Средние терапевтические дозы
Галоперидол	Галоперидол деканоат	50–200 мг 1 раз в 4 нед
Зуклопентиксол	Клопиксол депо	250–750 мг 1 раз в 4 нед
Флупентиксол	Флюанксол депо*	20–200 мг каждые 2–4 нед
Флуфеназин	Модитен депо	25–100 мг 1 раз в 4 нед
Кветиапин	Сероквель пролонг	300–600 мг
Рисперидон	Рисполепт конста	25–50 мг 1 раз в 2 нед
Палиперидон	Ксеплион	50–150 мг 1 раз в 4 нед

Место в терапии

Для оценки эффективности антипсихотического воздействия препарата принято использовать так называемый **хлорпромазиновый эквивалент**, который принимают за 1 (единицу). К примеру, хлорпромазиновый эквивалент галоперидола составляет 50 (антипсихотическая эффективность 1 мг галоперидола сравнима с 50 мг хлорпромазина). На основе этого показателя С.Н. Мосоловым (1996, 2002) была разработана классификация **(табл. 6.8)**, которая предусматривает выделение антипсихотиков с высокой (хлорпромазиновый эквивалент >10,0), средней (хлорпромазиновый эквивалент = 1,0–10,0) и низкой (хлорпромазиновый эквивалент <1,0) антипсихотической активностью, называемой потентностью.

Таблица 6.8. Общая антипсихотическая активность нейролептиков

Активность	Препараты
Высокопотентные	Галоперидол, трифлуоперазин, тиопроперазин, флупентиксол, рисперидон
Среднепотентные	Сульпирид, зуклопентиксол, клозапин, оланзапин, амисульприд, арипипразол, кветиапин, зипрасидон
Низкопотентные	Хлорпротиксен, тиоридазин, хлорпромазин, левомепромазин

Антипсихотики I поколения на протяжении почти полувека широко использовали в клинической ПФТ. Спектр их терапевтической активности (Авруцкий Г.Я., 1988; Мосолов С.Н., 2012 и др.):

- первичное седативное (затормаживающее) действие — способность препаратов быстро купировать психомоторное возбуждение;
- селективное, избирательное антипсихотическое действие, проявляющееся в способности воздействовать на отдельные симптомы: бред, галлюцинации, расторможенность влечений и др.;
- активирующее (растормаживающее, дезингибирующее, антиаутическое) действие;
- нейротропное действие, проявляющееся развитием ЭПС;
- соматотропное действие в виде развития нейроэндокринных и вегетативных побочных эффектов;
- депрессогенное действие, выражающееся в способности некоторых антипсихотиков вызывать депрессивную симптоматику.

Многократно доказана и неоспорима эффективность антипсихотиков I поколения при лечении не только психотических расстройств, но и нарушений в рамках пограничной психиатрии. В свете этого, несмотря на большую частоту побочных эффектов, их продолжают использовать во врачебной практике.

В настоящее время к числу основных показаний для назначения традиционных нейролептиков, согласно рекомендациям, приводимым авторитетными исследователями в области ПФТ, относят следующие.

- Купирование психомоторного возбуждения и нарушений поведения, которые обусловлены выраженной психотической симптоматикой. В этих случаях показано применение пероральных или парентеральных форм препаратов, обладающих антипсихотическим действием, как глобальным (хлорпромазин, левомепромазин, тиопроперазин, зуклопентиксол), так и избирательным — в виде воздействия на галлюцинаторно-параноидные расстройства (галоперидол, трифлуоперазин).
- Противорецидивная (профилактическая) терапия. С этой целью назначают депонированные формы препаратов, особенно больным с плохим медикаментозным комплаенсом (галоперидол, пролонгированная форма флупентиксола), либо небольшие или средние дозы препаратов для получения дезингибирующего (антинегативного) эффекта из числа тех средств, высокие дозы которых применяют для купирования острых психотических нарушений (флупентиксол, зуклопентиксол). При этом виде терапии рекомендовано также назначение так называемых малых нейролептиков (тиоридазина, хлорпротиксена,

сульпирида), психотропная активность которых состоит из воздействия на проявления депрессивного полюса и дисфоминические расстройства

- Преодоление терапевтической резистентности к атипичным антипсихотикам при купировании острых психотических состояний. С этой целью применяют, как правило, парентеральные формы традиционных антипсихотиков, обладающих глобальным (хлорпромазин, левомепромазин и др.) и селективным (галоперидол) антипсихотическим действием.

Показания для назначения и особенности клинического действия отдельных антипсихотиков I поколения

Производные фенотиазина

Хлорпромазин. Антипсихотический эффект проявляется в устранении продуктивной (психотической) симптоматики. Обладает выраженным седативным действием, поэтому эффективен для купирования психомоторного возбуждения, психотического страха, агрессивности. Оказывает противорвотное, гипотензивное, гипотермическое действие.

Левомепромазин оказывает антипсихотическое, седативное (снотворное), аналгезирующее, умеренное противорвотное, гипотермическое, умеренное антигистаминное и м-холиноблокирующее действие. Повышает болевой порог.

Перфеназин. Антипсихотическое действие сочетается с выраженным активирующим влиянием и избирательным воздействием на синдромы, протекающие с заторможенностью, вялостью, апатией, в первую очередь со субступорозными явлениями, а также на апатоабулические состояния. Выраженность седативного действия — от слабой до умеренной. Обладает сильным противорвотным действием.

Перициазин. Малый нейролептик, антипсихотическое средство, корректор поведения. Оказывает седативный эффект преимущественно в отношении злобно-раздражительного, гневливого вида аффекта. Обладает снотворным действием. Центральное противорвотное действие обусловлено угнетением или блокадой дофаминовых D_2-рецепторов в хеморецепторной триггерной зоне мозжечка, периферическое — блокадой блуждающего нерва в ЖКТ. Перициазин потенцирует активность наркотиков, анальгетиков и барбитуратов.

Промазин оказывает седативное, гипотензивное, противорвотное, гипотермическое, противоаллергическое и м-холиноблокирующее действие. Антипсихотическое действие обусловлено блокадой дофаминовых D_2-рецепторов мезолимбической и мезокортикальной системы. Блокада центральных адренергических и серотонинергических рецепторов — уменьшение страха, тревоги, напряжения. Седативное действие обусловлено блокадой адренорецепторов ретикулярной формации ствола головного мозга, противорвотное действие — блокадой дофаминовых D_2-рецепторов триггерной зоны рвотного центра, гипотермическое действие — блокадой дофаминовых рецепторов гипоталамуса. α-Адреноблокирующий и H_1-гистаминоблокирующий эффекты проявляются снижением артериального давления (АД) и противоаллергическим действием

Тиоридазин эффективен для уменьшения возбуждения, повышенной подвижности, аффективного напряжения, ажитации. Антипсихотическое действие сочетается с успокаивающим эффектом без развития выраженной заторможенности, вялости и эмоциональной индифферентности. Проявляет активирующее и тимолептическое действие. Каталептогенного действия почти не оказывает. Противорвотное действие выражено минимально, антихолинергическое и седативное — умеренно, выраженность гипотензивного действия — от умеренного до сильного.

Трифлуоперазин обладает седативным, противорвотным, противоикотным, каталептическим, гипотензивным, гипотермическим и слабым м-холиноблокирующим действием. Блокада α-адренорецепторов сосудов опре-

делает его гипотензивный эффект. Структурно схож с ***хлорпромазином***, имеет более высокую активность, лучше переносится. Седативное действие и влияние на вегетативную нервную систему выражено слабее, чем у других фенотиазинов. противорвотное действие — сильнее.

Производные тиоксантена

Хлорпротиксен обладает выраженным седативным действием, может использоваться при психозах, сопровождающихся ажитацией и агрессией, а также как анксиолитическое средство при депрессиях, неврозах и психосоматических нарушениях в качестве дополнения к терапии антидепрессантами или самостоятельно. Возможно использование в детском возрасте с целью коррекции нарушений поведения.

Флупентиксол оказывает выраженное антипсихотическое, анксиолитическое, растормаживающее (антиаутистическое и активирующее) и антидепрессивное действие. Антипсихотическое действие проявляется при дозе 3 мг/сут и возрастает с увеличением дозы. В высоких дозах (25 мг/сут и более) может вызывать неспецифический седативный эффект.

Зуклопентиксол наиболее эффективно устраняет психотические проявления у пациентов с расстройствами поведенческих реакций. В начальный период терапии выражен дозозависимый неспецифический седативный эффект, к которому быстро наступает толерантность.

Производные бутирофенона

Галоперидол обладает выраженным антипсихотическим действием. Высокая антипсихотическая активность сочетается с умеренным седативным эффектом (в небольших дозах оказывает активирующее действие) и выраженным противорвотным действием. Эффективность ограничена в воздействии на негативные, аффективные симптомы и когнитивные нарушения.

Замещенные бензамиды

Сульпирид — первый препарат из группы замещенных бензамидов. С самого начала сульпирид в основном рассматривали в ряду традиционных [illegible] ных препаратов. Его эффект сравнива[illegible] с действием эталонных представите[illegible] Аналогично традиционным нейроле[illegible] тикам механизм действия сульпири[illegible] опосредуется через дофаминергичес[illegible] рецепторы ЦНС, преимущественно т[illegible] D_2, но действие сульпирида более сел[illegible] тивно. Сульпирид оказывает проти[illegible] ложные фармакологические действи[illegible] в зависимости от величины принимаем[illegible] дозы. В низких дозах возникает блок[illegible] обратного захвата дофамина (реаптей[illegible] и его действие является дофаминергич[illegible] ским, активирующим. При назначени[illegible] высоких доз, наоборот, возникает блока[illegible] да собственно дофаминергической пере[illegible] дачи, что характерно для нейролептичес[illegible] ского действия препарата. Таким образом основной фармакологический эффект препарата определяется его дофаминергической активностью, что и определяет его местоположение в ряду антипсихотиков I генерации. Это не исключает того, что особенности механизма действия сульпирида позволяют некоторым исследователям причислять его к группе тимонейролептиков. Полагают, что оно способствует восстановлению адаптации эмоциональной активности, за счет чего происходит нормализация эмоциональной сферы. За счет активирующего действия сульпирид оказывает антидепрессивный, анксиолитический, антистрессорный и противоболевой эффекты. Это позволяет использовать сульпирид в терапии соматоформных заболеваний. Сульпирид показан при терапии острой и хронической шизофрении, острых делириозных состояний, депрессий различной этиологии, неврозов и соматоформных нарушений. В терапии депрессий лучший эффект отмечают при апатических и астенических депрессиях (депрессивно-терапевтический эффект). Неврологические и нейровегетативные побочные действия проявляются только при назначении высоких доз сульпирида: сонливость и седация. Эндокринные побочные действия — в первую очередь синдром аменореи-галактореи, связанный с гиперпролактинемией. Он может возникать

с 3-й недели лечения вне зависимости от используемых доз и полностью исчезает после отмены сульпирида. У мужчин возможны гинекомастия и галакторея. Однако, описывая побочные эффекты, исследователи, как правило, противопоставляют им следующие положительные качества сульпирида: препараты этой группы не вызывают привыкания, не снижают уровень бодрствования, не астенизируют пациентов.

Тиаприд обладает седативным действием, обусловленным блокадой D_2-рецепторов и адренорецепторов ретикулярной формации ствола головного мозга; противорвотным действием, связанным с блокадой дофаминовых D_2-рецепторов триггерной зоны рвотного центра; гипотермическим действием, обусловленным блокадой допаминовых рецепторов гипоталамуса. Оказывает аналгезирующее действие при интероцептивной и экстероцептивной боли. Показан при хорее, тиках при синдроме Туретта, тяжелых нарушениях поведения, сопровождающихся агрессивностью и ажитацией.

Антипсихотики II и III поколений

Современные руководства содержат данные о преимуществах применения в фармакотерапии второй и последующих генераций антипсихотических средств (Смулевич А.Б., 2011; Мосолов С.Н., 2012; Sartorius N., 2002; Emsley R. и др., 2004). Эти ЛС по сравнению с традиционными нейролептиками более эффективны при коррекции негативных, аффективных и когнитивных расстройств, что сочетается с лучшей переносимостью и меньшим риском возникновения неврологических расстройств (ЭПС и др.). Различия в характере терапевтического эффекта одного или другого средства из этого ряда объясняют, как и в группе типичных нейролептиков, его индивидуальным профилем фармакологической активности. Для уточнения возможностей ПФТ целесообразно остановиться на препаратах этой группы, зарегистрированных в России.

Антипсихотики II поколения

Клозапин. Особый антипсихотический эффект препарата связан с незначительной блокадой D_2-рецепторов при сравнительно высоком аффинитете к 5-HT_2-, α_1-α_2-адренергическим и H_1-гистаминовым рецепторам. Рекомендован как эффективное антипсихотическое средство при резистентности к другим антипсихотикам. Препарат обладает выраженным анксиолитическим и седативным действием, вследствие чего эффективен для терапии маниакальных состояний, при психомоторном возбуждении при психопатиях, суицидальных тенденциях, эмоциональных и поведенческих расстройствах (в том числе у детей).

Рисперидон в отличие от клозапина имеет более узкий рецепторный профиль с акцентом воздействия на дофаминовую и серотониновую системы. Препарат имеет широкие показания для использования, включая купирование обострений, противорецидивное и противорезистентное лечение, терапию первого психотического эпизода, при коррекции негативных симптомов шизофрении. Кроме того, была отмечена его способность улучшать когнитивное функционирование у больных шизофренией. Рисперидон также редуцирует коморбидные аффективные симптомы у больных шизофренией и служит препаратом выбора (как и некоторые другие атипичные антипсихотики) в терапии БАР. Несомненное достоинство препарата — наличие у него жидкой и быстрорастворимой (сублингвальной) форм, использование которых ускоряет и облегчает поступление терапевтического агента в организм больного и облегчает контроль за его приемом.

Палиперидон представляет собой активный метаболит рисперидона и является первым пролонгированным пероральным антипсихотиком, в связи с чем имеет улучшенный профиль. В сравнении с рисперидоном обладает более выраженным седативным эффектом. Палиперидон оказывает влияние на структуру сна: уменьшает латентный период до засыпания, уменьшает количество пробуждений после засыпания, увеличивает общую

продолжительность сна и повышает индекс качества сна. Оказывает противорвотное действие. Таблетки следует проглатывать целиком, запивая жидкостью, их нельзя разжевывать, делить на части или измельчать.

Оланзапин. Терапевтическая активность оланзапина имеет черты сходства с эффективностью клозапина и рисперидона в отношении воздействия на позитивные, негативные и депрессивные симптомы шизофрении. Вместе с тем получены данные о большей эффективности оланзапина по сравнению с другими атипичными антипсихотиками у больных с первым психотическим эпизодом и при коррекции ряда показателей когнитивного функционирования. Оланзапин доступен в виде таблеток и раствора для внутримышечных инъекций.

Кветиапин — дибензотиазепиновое соединение. Его рецепторный профиль во многом сходен с таковым у клозапина. Уровень связывания кветиапина с D_2-рецепторами является низким (менее 50%) и кратковременным даже при применении высоких его доз. Отсутствие инъекционных форм несколько лимитирует его использование у пациентов с возбуждением и агрессией, хотя в тех случаях, когда возможен прием внутрь, он демонстрирует хорошую антипсихотическую активность в сочетании с седативным эффектом.

Зипрасидон обладает полиморфной рецепторной активностью. Воздействует на психотические симптомы и проявления агрессии, положительно влияет на когнитивные функции больных шизофренией, равно как и на коморбидные аффективные симптомы и показатели социального функционирования.

Сертиндол относится к дериватам фенилиндола и обладает высоким функциональным антагонизмом по отношению к D_2-, серотониновым (особенно 5-HT_{2a}-подтипа) и α_1-рецепторам. Сертиндол проявляет избирательную активность в ингибировании дофаминовых рецепторов в вентральном сегментарном регионе. Такая селективность, по всей вероятности, обеспечивает низкий риск возникновения ЭПС и гиперпролактинемии при использовании препарата. По показателю антипсихотической активности сертиндол сопоставим с галоперидолом. Обладает выраженным дезингибирующим эффектом у больных с негативной и депрессивной симптоматикой, эффективен в отношении коррекции когнитивных нарушений у больных шизофренией.

Амисульпирид* относится к классу замещенных бензамидов и широко, как и его предшественник сульпирид, применяется для курации приступов шизофрении и поддерживающей терапии. Местоположение амисульпирида* до настоящего времени остается неясным. Многие авторы в последние годы стали относить его к антипсихотикам III поколения, поскольку, с одной стороны, основным механизмом его действия является блокада D_2-дофаминовых рецепторов, причем ее уровень делает препарат скорее ближе к традиционным, нежели к атипичным антипсихотикам. С другой стороны, хотя препарат не является комбинированным D_2/5HT_2-антагонистом, его применение эффективно при лечении и негативных симптомов: при дефиците дофамина в корковых структурах ***амисульпирид*** способен уменьшать данную недостаточность за счет собственной внутренней активности молекулы.

Азенапин — последний антипсихотик, зарегистрированный в РФ. Препарат был синтезирован из молекулы антидепрессанта — миансерина, что обусловливает его антидепрессивную эффективность. Выпускается только в быстро диспергируемой лекарственной форме и быстро всасывается. ***Азенапин*** с высокой степенью сродства блокирует 5HT-рецепторы, одновременно является агонистом $5HT_{1A}$-рецепторов. Обладает мощным антагонизмом в отношении дофаминергических (D_2 и D_3), α-адренергических и гистаминергических (H_1-, H_2-) рецепторов, не оказывая заметного влияния на активность мускариновых холинергических рецепторов. Обладает как антипсихотическим, антинегативным, так и антидепрессивным действием, особенно у больных, перенесших острый маниакальный приступ

В сравнении с ***олиазапином азенапин*** значительно реже вызывает метаболические нарушения

Антипсихотики III поколения

Арипипразол — частичный агонист D_2-дофаминовых рецепторов, причем выступает в роли функционального антагониста при гипердофаминергическом состоянии и в роли функционального агониста при гиподофаминергическом профиле, частичный агонист серотониновых рецепторов подтипа 5-HT_{1A}, антагонист рецепторов подтипа 5-HT_{2A}. Таким образом, возможный механизм действия арипипразола можно обозначить как стабилизирующий дофамино-серотониновую систему. Арипипразол оказывает умеренное антипсихотическое действие и влияет на негативную симптоматику за счет своих дезингибирующих свойств. Арипипразол выпускают в виде таблеток, в том числе и быстрорастворимых, разрабатывают раствор для инъекций, в отечественной практике препарат доступен в форме для приема внутрь.

Антипсихотики пролонгированного действия

Галоперидол оказывает выраженное антипсихотическое и умеренное седативное действие. Галоперидол назначают исключительно внутримышечно. Дозу и длительность лечения определяют индивидуально, в зависимости от тяжести состояния больного. При расчете дозы препарата необходимо учитывать дозы галоперидола или другого нейролептика, применяемого до этого. Галоперидол вводят в дозе 50–200 мг 1 раз в 2–4 нед. После внутримышечно введения максимальная концентрация активного галоперидола в сыворотке крови возникает к 3–9-му дню, после чего снижается. Терапевтический эффект пролонгированной формы может продолжаться до 6 нед.

Зуклопентиксол деканоат обладает выраженным антипсихотическим и специфическим тормозящим действием. Неспецифический седа[illegible] ослабевает пос[illegible] чения. Фармакокинетич[illegible] клопентиксола деканоата [illegible] в 2 нед эквивалентна [illegible] сла для приема внутрь, состав[illegible] 25 мг/сут в течение 2 нед. Показан[illegible] чения острой и хронической [illegible] особенно с галлюцинациями, паранойяльным бредом и нарушениями мышления, состояний ажитации, повышенного б[illegible] покойства, враждебности, агрессивности.

Флупентиксол деканоат обладает выраженным антипсихотическим [illegible]тивирующим и анксиолитическим действием. Флупентиксол особенно показан для лечения пациентов с хроническими психозами. Антипсихотическое действие усиливается с увеличением дозы. Препарат оказывает растормаживающее (антиаутистическое и активирующее) действие, а также ослабляет вторичные расстройства настроения. Фармакокинетически доза 40 мг препарата 1 раз в 2 нед эквивалентна ежедневному приему флупентиксола перорально внутрь в дозе 10 мг в течение 2 нед.

Флуфеназин деканоат по механизму действия сходен с таковым флуфеназина короткого действия. Флуфеназин в виде эфира высокомолекулярной жирной кислоты и масляного раствора медленно всасывается, накапливаясь в жировых депо, медленно высвобождается. После внутримышечного введения максимальная концентрация достигается приблизительно через 24 ч. Флуфеназин проходит через гематоэнцефалический барьер, легко проникает через плацентарный барьер и не удаляется из организма гемодиализом.

Рисперидон конста — лекарственная форма, рекомендуемая для проведения поддерживающего лечения больных шизофренией, особенно для пациентов с плохим комплаенсом. Рисперидон конста вводят в виде внутримышечных инъекций в дозе 25–50 мг каждые 2 нед. Необходимо учитывать тот факт, что для попадания в кровоток препарату необходимо около 2 нед, поэтому при начале терапии этим ЛС пациент должен дополнительно

...имеет пролонгированную форму рисперидона приглашений, как минимум, 2 нед после первой инъекции. После внутримышечной инъекции основное высвобождение рисперидона начинается через 3 нед. Поддерживается с 4-й по 6-ю неделю и снижается к 7-й неделе. Терапевтические концентрации сохраняются до 4–6-й недели после последней инъекции препарата. Фаза элиминации завершается примерно через 7–8 нед после последней инъекции.

Палиперидон пальмитат. Отличительная особенность препарата заключается в том, что его можно использовать не только для поддерживающей терапии, но и для купирования острых состояний. Уникальная формула обеспечивает быстрый терапевтический эффект, именно поэтому в отличие от пролонгированной формы рисперидона нет необходимости в «прикрытии» палиперидоном для приема внутрь. Кратность введения препарата составляет 1 раз в 4 нед. Палиперидон пальмитат* после внутримышечного введения депонируется в мышечных волокнах, откуда высвобождается молекула палиперидона, которая медленно поступает в системный кровоток. Максимум концентрации отмечают через 13–14 дней после введения в дельтовидную мышцу и 13–17 дней — в ягодичную. Высвобождение вещества происходит уже в 1-й день и сохраняется по меньшей мере 126 дней.

Кветиапин эффективен в отношении обострений параноидной шизофрении с эпизодическим типом течения, преимущественно при аффективно-бредовых приступах, а также при депрессивных расстройствах, как самостоятельных, так и в рамках шизофрении. К симптомам-мишеням терапии относятся расстройства сна, аффективное напряжение, тревога, депрессия, мания. Наибольшую эффективность кветиапин проявляет в отношении негативных симптомов шизофрении, анергии, при нарушении мышления. При использовании данного препарата минимален риск возникновения ЭПС, нейролептической депрессии, вегетативно-сосудистых реакций.

Рациональное клиническое применение антипсихотических препаратов

Доказательность клинического эффекта антипсихотических ЛС освещена в табл. 69.

Показания к применению

Кратковременное использование (<3 мес): острая мания, психотическая депрессия (в комбинации с антидепрессантами), другие острые психозы (например, шизофреноформные психозы), острый делирий и органические психозы, психозы, вызванные галлюциногенами и психостимуляторами, непсихиатрические показания (тошнота и рвота); двигательные нарушения, эпизоды неконтролируемого поведения или явные психотические симптомы при некоторых личностных расстройствах.

Длительное использование (>3 мес) шизофрения, синдром Туретта, терапевтически резистентное биполярное расстройство, хорея Хантингтона и другие двигательные расстройства, хронические органические психозы, параноидные расстройства и детские психозы (относительная эффективность)

Терапия первого эпизода. Одна из целей терапии — предотвращение формирования отрицательного отношения к болезни у пациента, поэтому с учетом частого возникновения побочных эффектов на фоне терапии типичными антипсихотиками необходимо начинать терапию с препаратов нового поколения, за исключением клозапина, который целесообразно использовать лишь при наличии стойких суицидальных тенденций. Необходимо соблюдение принципа использования минимальной эффективной дозы.

Терапия повторного эпизода. Эффективны как типичные, так и атипичные антипсихотики. В случае хорошей переносимости используемых ранее нейролептиков I поколения перевод на атипичные препараты не показан.

Таблица 6.9. Уровни доказательности клинического эффекта антипсихотиков*

ЛС	Шизофрения	Аффективные расстройства			
		мания	депрессия	смешанное состояние	тревога
Амисульпирид	A	A		B	
Оланзапин	A	B			C
Рисперидон	A	A			C
Зипрасидон	A		B		
Палиперидон	A				
Амисульпирид	A				
Сульпирид	A				
Кветиапин	A	A	B	B	
Сертиндол	A				
Арипипразол	A		B		
Клозапин	A	B		B	C
Хлорпромазин	A	A		B	C
Левомепромазин	A			B	B
Перфеназин	A				
Перициазин					
Промазин					
Тиоридазин					
Трифлуоперазин			C		C
Хлорпротиксен				B	B
Флупентиксол					
Зуклопентиксол					
Тиаприд					
Галоперидол	A	A		B	
Рисперидон конста	A	B		B	
Флуфеназин	A				

*Данные получены из библиотеки Cochrane Collaboration

Побочные эффекты и осложнения терапии

Антипсихотики I поколения

Побочные эффекты типичных нейролептиков указаны в **табл. 6.10** (адаптировано из руководства С.Д. Энна, Дж.Т. Койла, 2007). Эти препараты вызывают различные побочные эффекты, характер которых зависит от особенностей фармакологического профиля каждого препарата. Антипсихотики с более выраженным холинолитическим действием чаще вызывают нарушения аккомодации, запоры, сухость во рту, задержку мочи. Седативный эффект более свойствен антипсихотикам с выраженным антигистаминным действием, а ортостатическая гипотензия — средствам, блокирующим α_1-адренорецепторы. Блокада типичными нейролептиками холинергической, норадренергической и дофаминергической передачи может приводить к ряду нарушений в половой сфере, таких как аменорея или дисменорея, аноргазмия, галакторея, набухание и болезненность грудных желез, снижение потенции. Побочные эффекты в половой сфере преимущественно связаны с холино- и адреноблокирующими свойствами этих препаратов, а кроме того — с увеличением секреции пролактина вследствие блокады обмена дофамина.

Наиболее серьезные побочные эффекты типичных нейролептиков — нарушения

Таблица 6.10. Основные побочные эффекты терапии антипсихотиками I поколения

Система организма	Побочные эффекты терапии
ЦНС	Нарушения терморегуляции ЭПС Злокачественный нейролептический синдром (ЗНС) Сонливость Эпилептические припадки
Сердечно-сосудистая система	Изменения на электрокардиограмме (ЭКГ). Ортостатическая гипотензия. Тахикардия
Кожа	Аллергические реакции. Повышение светочувствительности кожи
Эндокринная система	Аменорея. Галакторея. Сексуальная дисфункция. Повышение массы тела
Пищеварительная система	Холестатическая желтуха. Запоры
Гематологическая система	Агранулоцитоз. Лейкопения
Орган зрения	Нарушение аккомодации. Пигментный ретинит
Мочевыделительная система	Задержка мочи

двигательной функции. Именно они — наиболее частая причина отказа больных от приема препаратов. К трем основным побочным эффектам терапии, связанным с влиянием на моторную сферу, относят ранние ЭПС, позднюю дискинезию и ЗНС.

ЭПС связаны, как полагают, с блокадой D_2-рецепторов в базальных ганглиях. К ним относят дистонию, нейролептический паркинсонизм и акатизию. Проявления острой дистонической реакции (ранней дискинезии) — внезапно развивающиеся гиперкинезы, окулогирные кризы, сокращения мышц лица и туловища, опистотонус. Эти нарушения дозозависимы и часто возникают через 2–5 дней терапии высокопотентными нейролептиками, такими как галоперидол и флуфеназин. Для купирования ранней дискинезии снижают дозу нейролептика и назначают антихолинергические препараты (бипериден, тригексифенидил). Поздняя дискинезия обычно вовлекает мышцы шеи и, в отличие от острой дистонической реакции, хуже поддается лечению холинолитиками. Для нейролептического паркинсонизма характерны снижение способности к спонтанной моторике, гипо- и амимия, тремор покоя и ригидность. Эти симптомы важно отличать от внешне сходных негативных расстройств при шизофрении, представленных эмоциональным отчуждением, притуплением аффекта и анергией. Для коррекции этих побочных эффектов показано применение холинолитиков, снижение дозы нейролептика или его замена на атипичный антипсихотик. Акатизия проявляется внутренним беспокойством, невозможностью долго оставаться на одном месте и потребностью постоянно двигать руками или ногами. **Методы коррекции ЭПС**:

- присоединение холинолитических корректоров или снижение дозы нейролептика;
- если корректоры недостаточно эффективны при лечении тремора, возможно присоединение β-адреноблокаторов;
- при пароксизмальных дискинезиях и дистониях используют холинолитические корректоры в достаточных дозах (лучше парентерально);
- при персистировании симптоматики — промазин, дифенгидрамин, диазепам, кофеин внутримышечно или внутривенно, кальция хлорид только внутривенно.

При акатизии тактика коррекции следующая: снижение дозы, присоединение корректоров, бензодиазепинов (бромдигидрохлорфенилбензодиазепин, лоразепам) или β-адреноблокаторов (пропранолол), аминофенилмасляная кислота, смена нейролептика, применение пролонгированных форм. Тактика коррекции поздних дискинезий отличается от вышеперечисленного: увеличение дозы нейролептика (временно), смена препарата, некоторые антидепрессанты (***кароксазон****), тиаприд, витамины группы В, соли лития, метилдопа, витамин Е, вальпроаты, блокаторы кальциевых каналов (верапамил) и холинергические препараты. При использовании всех средств речь идет лишь о временном ослаблении выраженности гиперкинезов. Патогенез связывают с развитием гиперчувствительности дофаминовых рецепторов.

Поздняя дискинезия проявляется непроизвольными движениями любой группы мышц, чаще мышц языка и рта. Клинически различают ряд ее форм: дискинезия мышц щек, языка, рта (периодические сокращения жевательных мышц, создающие впечатления гримасничающего человека, язык может непроизвольно высовываться изо рта больного), тардивная дистония и тардивная акатизия (пациент совершает хореоатетоидные движения головой, туловищем, верхними и нижними конечностями). Эту форму расстройств регистрируют преимущественно при длительном лечении традиционными нейролептиками и выявляют приблизительно у 15–20% больных, принимавших их в качестве поддерживающей терапии (Jones P.B., Buckley P.F., 2004). Вероятно, у части больных риск развития симптомов дискинезии повышен, поскольку некоторые из них наблюдались в клинике шизофрении еще до нейролептической эры. Кроме того, поздняя дискинезия описана у пожилых женщин и больных аффективными расстройствами. Предполагают, что поздняя дискинезия связана с увеличением числа дофаминовых рецепторов в стриатуме, хотя в ее патогенез, вероятно, также вовлечены ГАМК-эргическая и другие нейромедиаторные системы. Эффективного универсального лечения таких побочных эффектов не существует. Предполагают, что назначение малых доз высокопотентных нейролептиков, обладающих дофамин-блокирующим действием, или витамина Е может оказывать умеренный благоприятный эффект при этих нарушениях. Наиболее эффективная мера при поздней дискинезии — снижение дозы типичного нейролептика или замена его на атипичный антипсихотик.

ЗНС, по современным данным, наблюдают примерно в 0,5% случаев ПФТ. Вероятно, редкую частоту возникновения в настоящее время такого опасного для жизни больного осложнения можно объяснить широким внедрением в практику атипичных антипсихотиков, поскольку риск появления ЗНС при лечении этими средствами незначителен. Принято считать, что главная причина развития ЗНС — избыточная блокада дофаминергической системы при терапии нейролептиками, особенно после повышения дозы высокопотентного антипсихотика. Основные симптомы ЗНС — гипертермия, повышение тонуса скелетной мускулатуры и сухожильных рефлексов, нарушение сознания с переходом в кому. В анализе крови обнаруживают лейкоцитоз, повышение скорости оседания эритроцитов, активности печеночных аминотрансфераз; в анализе мочи — наличие альбуминурии. Быстро наступают нарушения водного и электролитного баланса, что создает предпосылки для формирования отека головного мозга. ЗНС — острое состояние, требующее срочной госпитализации больного для проведения интенсивной инфузионной терапии. В лечении ЗНС наиболее важны гидратация и симптоматическая терапия. В такой ситуации любые назначенные нейролептики немедленно отменяют. В некоторых случаях положительное действие оказывают агонисты дофаминовых рецепторов (например, бромокриптин) или миорелаксанты, хотя их эффективность не исследована. После устранения ЗНС не следует возобновлять прием нейролептика в течение, как минимум, 2 нед. В дальнейшем возможно

назначение низкопотентного антипсихотика, предпочтительно препарата нового поколения. Дозу вновь назначенного средства следует наращивать крайне осторожно, контролируя состояние жизненно важных функций и лабораторные данные (анализы крови и мочи).

Типичные нейролептики сравнительно редко вызывают опасные смертельные осложнения. Проявления передозировки преимущественно связаны с индивидуальным профилем антиадренергического и антихолинергического действия препарата. Поскольку эти средства обладают сильным противорвотным действием, для их устранения из организма показано промывание желудка, а не назначение рвотных средств. Артериальная гипотензия, как правило, бывает следствием блокады адренорецепторов, и ее следует корригировать введением допамина и норэпинефрина. При нарушении сердечного ритма показано применение лидокаина.

Антипсихотики II и III поколений

В **табл. 6.11** приведены основные побочные эффекты терапии антипсихотиками II и III поколения.

Экстрапирамидные синдромы. Одна из основных особенностей атипичных антипсихотиков, в отличие от традиционных, — их низкая способность вызывать экстрапирамидные синдромы, что и стало прорывом в поддерживающей фармакотерапии шизофрении. Однако, как следует из данных **табл. 6.11**, при применении отдельных препаратов этого ряда (рисперидон, амисульприд) такие симптомы могут возникать, что требует при их назначении особого внимания.

Нарушения на ЭКГ. Возможность развития кардиологических побочных эффектов — серьезная проблема при использовании в терапии некоторых современных антипсихотиков. В этих случаях речь идет об удлинении интервала *Q–T*, что может приводить к возникновению аритмии. Нарушение проводимости в первую очередь удлинение интервала *Q–T*, наиболее часто выявляют при лечении клозапином, сертиндолом, зипрасидоном. Сопутствующая патология в виде брадикардии, атриовентрикулярной блокады, гипотиреоза может способствовать появлению данного осложнения при терапии вышеуказанными препаратами. Современные руководства содержат рекомендации о мониторировании ЭКГ приблизительно 1 раз в 3 мес у пациентов, получающих поддерживающую терапию атипичными антипсихотиками.

Эндокринные нарушения. В настоящее время наибольшую озабоченность вызывает способность атипических антипсихотических препаратов вызывать увеличение массы тела. Повышение массы тела, содержания глюкозы, триглицеридов в крови могут привести к нарушению обмена веществ и развитию сахарного диабета 2-го типа. Особенно необходимы

Таблица 6.11. Побочные эффекты терапии антипсихотиками II и III поколений

Препарат	ЭПС	Нарушение проводимости на ЭКГ	Метаболические расстройства (увеличение массы тела, повышение содержания глюкозы, холестерина, триглицеридов в крови)		
Клозапин	– –	++	+++	++	++
Рисперидон	++	+/–	++	+/–	– –
Оланзапин	+	+/–	+++	++	++
Кветиапин	– –	+/–	+	+/–	– –
Зипрасидон	+	++	+/–	+/–	+/–
Сертиндол	– –	++	– –	+/–	– –
Амисульприд	++	– –	– –	+/–	– –
Арипипразол	– –	– –	+/–	– –	– –

Выраженность побочных эффектов: «+++» — высокая; «++» — средняя; «+» — низкая; «+/–» — сомнительно; «– –» — отсутствует.

осторожность и проведение еженедельного контроля биохимических показателей при терапии клозапином и оланзапином. По мнению J. Geddes и соавт. (2000), P.B. Jones, P.F. Buckley (2006), следует признать целесообразным проведение тщательного обследования пациентов перед назначением им того или иного антипсихотика современной генерации, поскольку известно, что метаболические нарушения чаще возникают у больных, имеющих наследственную предрасположенность, избыточную массу тела, нарушения липидного спектра и гипергликемию до начала лечения. Алгоритм мониторирования, предложенного P.B. Jones и P.F. Buckley (2006), включает несколько пунктов.

- Сбор анамнеза и семейных факторов в отношении риска метаболических нарушений.
- Регистрацию индекса массы тела, ЭКГ, АД и пульса до начала лечения.
- Сбор лабораторных данных (глюкоза, липидный спектр, холестерин) до начала терапии.
- Регулярный контроль индекса массы тела и витальных показателей во время лечения.
- Контроль лабораторных данных во время лечения.

Появление гиперпролактинемии при терапии антипсихотиками обусловлено центральной блокадой дофаминовых рецепторов в гипоталамусе, что приводит к высвобождению пролактина из передней доли гипофиза. Наиболее часто гиперпролактинемия возникает при лечении оланзапином, рисперидоном и амисульпридом.

Агранулоцитоз — еще одно серьезное осложнение антипсихотической терапии. Он возможен при лечении клозапином и оланзапином. По данным J. Geddes и соавт. (2000), агранулоцитоз диагностируют в течение первых 3 мес у 1–2% больных, принимавших данные препараты. В связи с этим рекомендуют еженедельный анализ крови у больных, принимающих эти средства, в течение первых 18 нед терапии и ежемесячный контроль в дальнейшем. Показано, что при снижении дозы вышеуказанных нейролептиков клинический анализ крови вновь возвращается к норме.

Вместе с тем следует признать, что на сегодняшний день нет четкой стратегии в отношении пациентов, у которых возникают приведенные побочные эффекты, связанные с нарушением метаболизма. Наиболее часто заменяют один атипичный антипсихотик на другой (Waddington J.L., O'Callaghan E., 1997). Другим перспективным направлением следует признать назначение специальной корригирующей терапии, в частности применение бромокриптина для коррекции гиперпролактинемии (Горобец Л.Н., 2007; Emsley R., Oosthuizen P., 2004). Идеальной следует считать ситуацию, при которой курацию больного с такими расстройствами осуществляют с периодическим привлечением интернистов, в частности эндокринологов, кардиологов и других специалистов.

В заключение следует отметить, что при соблюдении приведенных алгоритмов назначения и мониторирования не только психического, но и физического состояния пациентов применение препаратов II и III генераций более безопасно, чем типичных нейролептиков.

В настоящее время стадию разработки проходит еще ряд антипсихотиков. Препараты следующего поколения, вероятно, будут обладать иным механизмом действия (например, иметь ГАМК-эргический профиль) и окажутся способными влиять на различные проявления шизофрении, в том числе на собственно дефицитарные расстройства.

Антипсихотики пролонгированного действия

Пролонгированная форма галоперидола вызывает те же побочные эффекты, что и таблетированная форма галоперидола, однако следует отметить, что ЭПС возникают реже и имеют более мягкие проявления. Возможны аллергические реакции в месте введения препарата.

Зуклопентиксол деканоат[*]. Возможны экстрапирамидные нарушения, поздняя дискинезия, ЗНС, сонливость, головокружение, сухость во рту, нарушение аккомодации, задержка мочеиспускания, запор, тахикардия, ортостатическая гипотензия, изменения печеночных проб.

Флупентиксол деканоат*. Экстрапирамидные нарушения (особенно в начале лечения), поздняя дискинезия (редко), транзиторная бессонница, седативный эффект (при больших дозах), незначительные изменения печеночных проб, ЗНС (гипертермия, ригидность мышц, нарушение сознания в сочетании с дисфункцией вегетативной нервной системы; лабильность АД, тахикардия, повышенное потоотделение)

Флуфеназин деканоат*. Дискинезии (в том числе поздняя дискинезия), предрасположенность к эпилептиформным припадкам, ЗНС (гипертермия, акинезия, вегетативная лабильность, помутнение сознания, кома), тахикардия, снижение АД, задержка мочи, запоры, нарушение секреторной активности экзокринных желез, повышение внутриглазного давления, фотосенсибилизация, аллергические реакции, галакторея, дисменорея, психомоторная заторможенность, себорея, ортостатическая гипотензия, агранулоцитоз, эозинофилия, лейкопения, гемолитическая анемия, панцитопения.

Рисперидон конста*. Депрессия, усталость, ЭПС (на фоне применения в дозах до 50 мг частота ЭПС сходна с таковой у пациентов, получавших плацебо), увеличение массы тела, артериальная гипотензия, тахикардия, обморок, периферические отеки, галакторея, аменорея, гинекомастия, нарушения менструального цикла, нарушения сексуальной функции, нарушение эякуляции, снижение либидо, импотенция, увеличение или уменьшение количества лейкоцитов или тромбоцитов, повышение активности печеночных ферментов, кожная сыпь, зуд, реакция в месте инъекции.

Палиперидон пальмитат*. Инфекции верхних дыхательных путей, снижение аппетита, повышение аппетита, бессонница, возбуждение, ночные кошмары, беспокойство, головная боль, акатизия, головокружение, ЭПС, сонливость, ЗНС, нечеткость зрительного восприятия, повышение АД, брадикардия, блокада ножек пучка Гиса, синдром постуральной ортостатической тахикардии, тахикардия, ортостатическая гипотензия, боль в верхней части живота, запор, диарея, сухость слизистой оболочки полости рта, тошнота, зубная боль, рвота, астенические расстройства, слабость, местные реакции (боль, зуд, уплотнение в месте инъекции), увеличение массы тела.

Кветиапин. Сонливость, головокружение, головная боль, тревожность, астения, возбуждение, ЭПС, депрессия, парестезии, ЗНС, ортостатическая гипотензия, тахикардия, удлинение интервала Q–T, сухость слизистой оболочки полости рта, тошнота, рвота, боль в животе, диарея или запор, повышение активности печеночных аминотрансфераз, фарингит, ринит, кожная сыпь, эозинофилия, лейкопения, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, снижение концентрации тироксина (первые 4 нед приема).

Противопоказания и предостережения

Антипсихотики I поколения

Производные фенотиазина. Гиперчувствительность, тяжелая печеночная или почечная недостаточность, прогрессирующие системные заболевания головного и спинного мозга, коматозные состояния, травма мозга, выраженное угнетение кроветворения, микседема, декомпенсированные пороки сердца, активный ревматизм, тромбоэмболический синдром, бронхоэктатическая болезнь (поздние стадии), желчнокаменная и мочекаменная болезнь, острый пиелит, обострение эрозивно-язвенных заболеваний ЖКТ, беременность.

Тиоксантены. Гиперчувствительность, отравление средствами, угнетающими ЦНС (включая алкоголь), коматозные состояния, сосудистый коллапс, феохромоцитома, заболевания органов кроветворения, беременность, кормление грудью.

Бутирофеноны. Заболевания ЦНС, сопровождающиеся ЭПС, кома различной этиологии, тяжелое токсическое угнетение ЦНС, вызванное ЛС. Беременность, лактация. Возраст до 3 лет. Повышенная чувствительность к галоперидолу и другим производным бутирофенона.

Антипсихотики II поколения

Клозапин. Необходимо помнить, что терапия клозапином требует тщательного мониторирования картины белой крови, ЭКГ, эндокринных показателей. Препарат с осторожностью должен использоваться при декомпенсированных заболеваниях сердечно-сосудистой системы, тяжелой печеночной и/или почечной недостаточности, повышенной склонности к судорогам, эпилепсии, закрытоугольной глаукоме, гиперплазии предстательной железы, атонии кишечника.

Рисперидон. Гиперчувствительность, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, атрио-вентрикулярная блокада и другие нарушения проводимости, нарушение мозгового кровообращения и/или функций печени и почек, рак молочной железы, гиповолемия, болезнь Паркинсона, эпилепсия, беременность, кормление грудью, возраст до 15 лет (отсутствует опыт применения).

Палиперидон. Гиперчувствительность к ***палиперидону*** или любому компоненту препарата. Обладая активностью α-адреноблокатора, ***палиперидон*** у некоторых больных может вызывать ортостатическую гипотензию. Рекомендуют проявлять осторожность при назначении препарата больным, которые могут подвергаться воздействиям, повышающим температуру тела, например сильной физической нагрузке, высокой температуре окружающей среды, воздействию препаратов с активностью м-холинолитиков, а также обезвоживанию.

Оланзапин. Гиперчувствительность, кормление грудью — абсолютные противопоказания. Почечная и/или печеночная недостаточность, доброкачественная гипертрофия предстательной железы, судорожные состояния в анамнезе, болезнь Паркинсона, цереброваскулярные нарушения, болезнь Альцгеймера, сахарный диабет, эозинофилия, миелопролиферативные заболевания, паралитический илеус, закрытоугольная глаукома, одновременный прием препаратов, удлиняющих интервал $Q–T$ (особенно в пожилом возрасте), дегидратация, гиповолемия, инфаркт миокарда в анамнезе, сердечная недостаточность, рак молочной железы, в том числе в анамнезе, беременность, возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не установлены).

Кветиапин. Ортостатическая гипотензия, артериальная гипертензия, тахикардия, лейкопения, сонливость, головокружение, тревога, сухость во рту, диарея или запор, сыпь, сухость кожи.

Зипрасидон. Гиперчувствительность, удлинение интервала $Q–T$ (в том числе врожденный синдром удлиненного интервала $Q–T$), инфаркт миокарда (острая и подострая стадии), декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность, аритмия, требующая приема антиаритмических ЛС Iа и III класса, беременность, период лактации, возраст до 18 лет.

Сертиндол. Головокружение, парестезия, судороги, двигательные нарушения, крайне редки ЭПС и эндокринные нарушения, ринит, затруднение носового дыхания, одышка, сухость во рту, постуральная гипотензия, пароксизмы желудочковой тахикардии (типа пируэт), удлинение интервала $Q–T$, лейкоцитурия, гематурия, уменьшение объема эякулята.

Амисульпирид*. Гиперчувствительность, феохромоцитома, пролактин-зависимые опухоли (в том числе пролактинома гипофиза), рак молочной железы, детский и подростковый возраст (до 15 лет).

Азенапин. Гиперчувствительность. С осторожностью при тяжелой печеночной недостаточности, детском возрасте (следует воздержаться от применения в педиатрической практике, поскольку безопасность и эффективность применения у детей не определены).

При фармакотерапии всегда есть риск возникновения различных побочных эффектов. Среди них можно выделить побочные эффекты, угрожающие и не угрожающие жизни. Так, например, тремор или повышенное потоотделение не представляют угрозы для жизни, но значительно снижают качество жизни пациента. Несмотря на всю серьезность перечисленных побочных эффектов при терапии атипичными антипсихотиками, выраженность этих расстройств уступает традиционным препаратам,

что делает применение препаратов II генерации более безопасным при соблюдении алгоритмов назначения и тщательном мониторировании не только психического, но и физического состояния пациентов.

Антипсихотики III поколения

Арипипразол. Повышенная чувствительность к арипипразолу или любому другому компоненту, входящему в состав препарата; возраст до 18 лет. С осторожностью: пациентам с сердечно-сосудистой патологией, цереброваскулярными заболеваниями и состояниями, предрасполагающими к артериальной гипотензии.

Антипсихотики пролонгированного действия

Галоперидол. Неврологические заболевания с пирамидной симптоматикой и ЭПС, беременность, кормление грудью.

***Зуклопентиксол деканоат**.** Острое отравление алкоголем, барбитуратами, опиатами; коматозные состояния. Применение при беременности и кормлении грудью противопоказано. Кормящие матери должны прекратить грудное вскармливание.

***Флупентиксол деканоат**.** Острое отравление алкоголем, барбитуратами или опиатами; коматозные состояния. Не рекомендуют назначать пациентам с возбуждением или гиперактивностью, так как активирующее действие препарата может привести к обострению этой симптоматики. Не рекомендуют назначать во время беременности и кормления грудью.

Флуфеназин деканоат. Гиперчувствительность, коматозные состояния, выраженный атеросклероз сосудов и органические заболевания головного мозга, тяжелые нарушения функций печени и почек, выраженная сердечная недостаточность, феохромоцитома, заболевания крови, гипертрофия предстательной железы, тяжелые депрессии.

Рисперидон конста. Гиперчувствительность, период лактации. С осторожностью: опухоль мозга, кишечная непроходимость, заболевания сердечно-сосудистой системы, тяжелая почечная/печеночная недостаточность, состояния, предрасполагающие к развитию тахикардии типа «пируэт» (брадикардия, нарушение электролитного баланса, сопутствующий прием ЛС, удлиняющих интервал Q–T), беременность, детский возраст.

Палиперидон пальмитат. Гиперчувствительность к палиперидону или любому компоненту препарата. Поскольку палиперидон является активным метаболитом рисперидона, он противопоказан больным с известной гиперчувствительностью к рисперидону.

Кветиапин. Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция и непереносимость галактозы, совместное применение с ингибиторами цитохрома P450, такими как противогрибковые препараты группы азолов, эритромицин, кларитромицин и нефазодон*, а также ингибиторы протеаз, возраст до 18 лет. С осторожностью: кардиоваскулярные и цереброваскулярные заболевания или другие состояния, предрасполагающие к артериальной гипотензии, пожилой возраст, печеночная недостаточность, судорожные припадки в анамнезе.

Взаимодействие и комбинированная терапия

Антипсихотики I поколения

Фенотиазины. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина увеличивают концентрацию фенотиазинов в крови и могут усиливать их побочное действие. Индукторы P450 (барбитураты, карбамазепин и фенитоин и др.) снижают концентрацию фенотиазинов в крови. Фенотиазины увеличивают концентрацию трициклических антидепрессантов в крови и способствуют усилению их побочных эффектов.

Тиоксантены. Могут усиливать действие алкоголя, барбитуратов и других ингибиторов ЦНС. Антихолинергическое действие тиоксантенов усиливается при одновременном применении антихолинергических, противогистаминных

и противопаркинсонических средств. Усиливают действие гипотензивных средств. Снижают порог судорожной активности, что требует дополнительной коррекции дозы противоэпилептических средств. Снижают эффективность действия леводопы. Усиливают или удлиняют (взаимно) седативный и антихолинергический эффект трициклических антидепрессантов, мапротилина, ингибиторов моноаминоксидазы (ИМАО) (включая фуразолидон, [illegible]зин, селегилин), тразодона.

Бутирофеноны. При одновременном применении с ЛС, оказывающими угнетающее влияние на ЦНС, и этанолом возможно усиление депрессии ЦНС, угнетения дыхания и гипотензивного действия. При одновременном применении с противосудорожными средствами возможно изменение вида и/или частоты эпилептиформных припадков, а также снижение концентрации галоперидола в плазме крови. Галоперидол может повышать концентрацию карбамазепина в плазме крови. Возможно снижение терапевтического действия леводопы, при одновременном применении с метилдопой возможны седативное действие, депрессия, деменция, спутанность сознания, головокружение; с фенобарбиталом — возможно уменьшение концентрации галоперидола в плазме крови. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и трициклические антидепрессанты увеличивают концентрацию галоперидола в крови. При одновременном применении галоперидол потенцирует действие антигипертензивных средств, наблюдается уменьшение эффекта непрямых антикоагулянтов.

Антипсихотики II поколения

Клозапин усиливает эффект седативных, наркотических, аналгезирующих и снотворных средств, алкоголя, ослабляет — леводопы и других дофаминомиметиков. Всасывание из кишечника ухудшается при приеме гель-структурных антацидов и колестирамина*. При одновременном применении со средствами, вызывающими артериальную гипотензию, возможно аддитивное гипотензивное действие, с антихолинергическими средствами — усиление антихолинергического действия. Клозапин несовместим с карбамазепином, ко-тримоксазолом (сульфаметоксазол+триметоприм) хлорамфениколом, пенициллямином, сульфаниламидами, пиразолоновыми анальгетиками. При одновременном применении с дигоксином или ЛС, характеризующимися высоким связыванием с белками (в том числе гепарином натрия, варфарином, фенитоином), возможно увеличение их концентрации в плазме крови, а также вытеснение клозапина этими ЛС из участков его связывания с белками. При одновременном применении с вальпроевой кислотой — изменение концентрации клозапина в плазме крови, при этом клинические проявления взаимодействия практически отсутствуют. При одновременном применении с кофеином повышается концентрация клозапина в плазме крови, возможно увеличение частоты развития побочных эффектов. При одновременном применении с препаратами лития возможны миоклонус, судороги, ЗНС, делирий, психозы. При одновременном применении с рисперидоном возможно повышение концентрации клозапина в плазме крови за счет угнетения его метаболизма. При быстрой замене клозапина на рисперидон возможно развитие дистонии. Рифампицин может повышать скорость метаболизма клозапина путем индукции изоферментов цитохрома CYP1A2 и CYP3A. При одновременном применении с флуоксетином, пароксетином, сертралином, флувоксамином возможно повышение концентрации клозапина в плазме крови, что у некоторых пациентов сопровождается проявлениями токсичности. При одновременном применении с ципрофлоксацином возможно повышение концентрации клозапина в плазме крови.

Рисперидон уменьшает эффект леводопы и других агонистов дофамина. Фенотиазины, трициклические антидепрессанты, флуоксетин и β-адреноблокаторы могут повышать концентрацию рисперидона в плазме крови. При одновременном применении с карбамазепином, другими индукторами печеночных ферментов

(в том числе ЛС, метаболизирующимися с участием ферментов цитохрома P450) уменьшается концентрация активной антипсихотической фракции (рисперидон и активный метаболит) в плазме крови (нужна коррекция его дозы в случае отмены этих ЛС). При длительном применении карбамазепина усиливается выведение рисперидона, при длительном приеме клозапина — уменьшается. Бензодиазепины, алкоголь и средства, подавляющие функции ЦНС, усиливают седативное действие, антагонисты дофаминовых рецепторов повышают риск развития поздней дискинезии. При одновременном приеме гипотензивных средств возможно усиление гипотензивного эффекта рисперидона.

Палиперидон может увеличивать интервал *Q–T*, поэтому его следует с осторожностью сочетать с другими ЛС, увеличивающими интервал *Q–T*: антиаритмические ЛС, в том числе хинидин, амиодарон, соталол, антипсихотические ЛС (хлорпромазин, тиоридазин); антибиотики, в том числе гатифлоксацин, моксифлоксацин.

Оланзапин. Активированный уголь уменьшает максимальную концентрацию (C_{max}) оланзапина на 60%. Карбамазепин повышает клиренс на 50%. Препараты, индуцирующие активность CYP1A2 и глюкуронилтрансферазы (омепразол, рифампицин и др.), повышают выведение оланзапина; ингибиторы CYP1A2 (флувоксамин и др.) уменьшают его. Флуоксетин увеличивает C_{max} оланзапина на 16% и уменьшает его клиренс на 16%. При одновременном приеме с диазепамом, этанолом и антигипертензивными средствами повышается риск развития ортостатической гипотензии. Усиливает эффект антихолинергических средств. Ослабляет эффект леводопы и других агонистов дофаминовых рецепторов. Вероятность повышения уровня печеночных аминотрансфераз возрастает при одновременном приеме с гепатотоксическими средствами.

Кветиапин. При одновременном применении с кетоконазолом, эритромицином теоретически возможны повышение концентрации кветиапина в плазме крови и развитие побочных эффектов. При одновременном применении с фенитоином, карбамазепином, барбитуратами, рифампицином повышается клиренс кветиапина, уменьшается его концентрация в плазме крови. При одновременном применении с тиоридазином возможно повышение клиренса кветиапина.

Зипрасидон. Антиаритмические средства Ia и III класса и другие ЛС, вызывающие удлинение интервала *Q–T*, — риск выраженного его удлинения. Кетоконазол (400 мг/сут) увеличивает на 35% C_{max} зипрасидона. Карбамазепин (200 мг 2 раза в сутки) уменьшает AUC и C_{max} зипрасидона на 36%. Раствор для внутримышечного введения фармацевтически несовместим с другими ЛС или растворителями, за исключением воды для инъекций.

Сертиндол. Риск удлинения интервала *Q–T* увеличивается при сопутствующем назначении ЛС, удлиняющих интервал *Q–T* или ингибирующих метаболизм сертиндола. Концентрация сертиндола увеличивается при одновременном приеме с ЛС — ингибиторами изофермента CYP2D6 (в том числе флуоксетин, пароксетин, хинидин), может потребоваться снижение дозы сертиндола. ЛС, ингибирующие изофермент CYP3A (в том числе циметидин, противогрибковые ЛС, ингибиторы протеазы вируса иммунодефицита человека, антибиотики-макролиды) могут значительно повышать концентрацию сертиндола в плазме крови. Карбамазепин и фенитоин, усиливая метаболизм сертиндола, способны снижать его концентрацию в плазме крови (может потребоваться повышение дозы).

Азенапин. Риск, связанный с использованием азенапина в сочетании с другими ЛС, не был тщательно изучен. Следует соблюдать осторожность при одновременном приеме азенапина с другими ЛС, действующими на ЦНС, и алкоголем. Поскольку азенапин является антагонистом α_1-адренорецепторов, потенциально он может вызывать артериальную гипотензию, а также усиливать эффект некоторых антигипертензивных средств.

Замещенные бензамиды. При одновременном применении леводопы и этих средств наблюдается антагонизм действия. Агонисты дофаминовых рецепторов способны вызывать или усиливать психотические нарушения. Они также усиливают действие гипотензивных средств и препаратов, угнетающих функции ЦНС (производные морфина, барбитураты, бензодиазепины и другие анксиолитики, снотворные препараты, антидепрессанты с седативным действием, блокаторы гистаминовых H_1-рецепторов с седативным действием).

Амисульпирид* является антагонистом леводопы. При сочетании с гипотензивными, некоторыми антигистаминными и депримирующими средствами (анальгетики, общие анестетики, транквилизаторы, алкоголь и др.) нужна осторожность.

Антипсихотики III поколения

Арипипразол. Следует уменьшать дозу препарата при использовании его в сочетании с ингибиторами CYP3A4 и CYP2D6. Прием 30 мг арипипразола вместе с карбамазепином, мощным индуктором CYP3A4, сопровождался снижением на 68% C_{max} арипипразола и снижением на 69% C_{max} его активного метаболита дегидроарипипразола. Можно ожидать аналогичного действия и других мощных индукторов CYP3A4 и CYP2D6.

Антипсихотики пролонгированного действия

Галоперидол повышает выраженность угнетающего влияния на ЦНС этанола, трициклических антидепрессантов, опиоидных анальгетиков, барбитуратов и снотворных ЛС, средств для общей анестезии. Усиливает действие периферических м-холиноблокаторов и большинства гипотензивных средств. Тормозит метаболизм трициклических антидепрессантов и ИМАО, при этом увеличиваются (взаимно) их седативный эффект и токсичность. Уменьшает эффект противосудорожных средств. Ослабляет сосудосуживающее действие α-адреномиметиков. Снижает эффект противопаркинсонических средств. Изменяет (может повышать или снижать) эффект антикоагулянтов. Уменьшает действие **бромокриптина** (может потребоваться корректировка дозы). При применении с **метилдопой** увеличивает риск развития психических нарушений. Антихолинергические, антигистаминные (I поколения) и противопаркинсонические ЛС могут усиливать м-холиноблокирующее влияние галоперидола и снижают его антипсихотическое действие (может потребоваться коррекция дозы). В сочетании с препаратами лития (особенно в высоких дозах) возможно развитие энцефалопатии (может вызвать необратимую нейроинтоксикацию) и усиление ЭПС. При одновременном приеме с флуоксетином возрастает риск развития побочных эффектов со стороны ЦНС, особенно ЭПС. При одновременном применении с препаратами, вызывающими ЭПС, повышает частоту и тяжесть ЭПС. Употребление крепкого чая или кофе (особенно в больших количествах) снижает действие галоперидола.

Зуклопентиксол деканоат* усиливает эффект алкоголя, барбитуратов и других средств, угнетающих ЦНС, снижает действие леводопы и других адренергических веществ. Ослабляет гипотензивное влияние ***гуанетидина**** и его аналогов. Риск развития ЭПС увеличивают метоклопрамид и пиперазина адипинат. Может смешиваться с зуклопентиксолом (коинъекция).

Флупентиксол деканоат усиливает эффект алкоголя, барбитуратов и других средств, угнетающих ЦНС, ослабляет — леводопы и адреномиметиков. Метоклопрамид и пиперазина адипинат увеличивают риск развития ЭПС. Блокирует гипотензивное действие симпатолитиков (гуанетидина* и др.).

Флуфеназин деканоат* ослабляет сосудосуживающий эффект эфедрина. Снижает эффективность противоэпилептических ЛС. Уменьшает противопаркинсоническое действие леводопы (из-за вызываемой блокады дофаминовых рецепторов), а также эффекты амфетаминов, клонидина и гуанетидина*. Усиливает антихолинергические эффекты других ЛС, при этом собственное

антипсихотическое действие может уменьшаться. Не следует сочетать с комбинированными ЛС, в состав которых входит резерпин. Нежелательно продолжительное сочетание с анальгетиками и антипиретиками (возможно развитие гипертермии). При одновременном применении с другими ЛС, оказывающими угнетающее влияние на ЦНС, возможно усиление депримирующего эффекта, а также угнетение дыхания. Назначение совместно с трициклическими антидепрессантами, мапротилином или ИМАО увеличивает риск развития ЗНС; с препаратами для лечения тиреотоксикоза повышает риск развития агранулоцитоза; с другими ЛС, вызывающими ЭПС, увеличивает частоту и тяжесть ЭПС; с гипотензивными препаратами усиливает выраженность ортостатического снижения АД. Антациды, противопаркинсонические средства, препараты лития могут нарушать всасывание. Другие гепатотоксические ЛС — риск развития гепатотоксичности. На фоне лечения следует избегать введения эпинефрина (из-за возможности извращения эффекта эпинефрина и дальнейшего снижения АД).

Рисперидон конста уменьшает эффект леводопы и других агонистов дофамина. Фенотиазины, трициклические антидепрессанты, флуоксетин и β-адреноблокаторы могут повышать концентрацию рисперидона в плазме крови. При одновременном применении с карбамазепином, другими индукторами печеночных ферментов (в том числе ЛС, метаболизирующимися с участием ферментов цитохрома P450) уменьшается концентрация активной антипсихотической фракции (рисперидон и активный метаболит) в плазме крови (нужна коррекция его дозы в случае отмены этих ЛС). При длительном применении карбамазепина усиливается выведение рисперидона, при длительном приеме клозапина — уменьшается. Бензодиазепины, алкоголь и средства, подавляющие функции ЦНС, усиливают седативное действие, антагонисты дофаминовых рецепторов повышают риск развития поздней дискинезии. При одновременном приеме гипотензивных средств возможно усиление гипотензивного эффекта рисперидона.

Палиперидон пальмитат : осторожно сочетать с ЛС, увеличивающими интервал *Q–T*. Следует с осторожностью применять в комбинации с другими препаратами центрального действия и алкоголем. Он может ослаблять эффект леводопы и агонистов дофаминовых рецепторов. Из-за способности препарата вызывать ортостатическую гипотензию возможно аддитивное усиление этого эффекта при его применении совместно с другими средствами, обладающими такой способностью. Прием одновременно с карбамазепином (200 мг 2 раза в день) приводит к снижению средней C_{max} приблизительно на 37%, поэтому отмена карбамазепина должна быть постепенной и контролируемой.

Кветиапин. При одновременном применении с кетоконазолом, эритромицином теоретически возможны повышение концентрации кветиапина в плазме крови и развитие побочных эффектов. При одновременном применении с фенитоином, карбамазепином, барбитуратами, рифампицином повышается клиренс кветиапина, уменьшается его концентрация в плазме крови. При одновременном применении с **тиоридазином** возможно повышение клиренса кветиапина.

Список литературы

1. *Андреев Б.В. Атипичные антипсихотические средства нового поколения: итоги и перспективы // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. — 2005. — Т. 2. — № 2. — С. 3–5.*
2. *Данилов Д.С. Дифференцированное применение современных антипсихотических средств при лечении шизофрении // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2009. — № 4 — С. 89–94.*
3. *Иванов М.В. «Идеальный антипсихотик» для лечения шизофрении: реальность или / и иллюзии. — СПб., 2011. — 30 с.*

4. Мосолов С.Н. Биологические методы терапии психических расстройств. — М.: Социально-политическая мысль, 2002. — 1080 с.
5. Мосолов С.Н. Современная антипсихотическая фармакотерапия шизофрении // Рус. мед. ж. — 2004. — Т. 12.- № 10. — С. 23–28.
6. Мосолов С.Н., Кабанов С.О., Каримулаева И.А., Рывкин П.В. Редукция когнитивных нарушений у больных с первым эпизодом шизофрении и хроническим течением болезни при лечении кветиапином // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2005. — Т. 7. — № 1. — С. 6–11.
7. Мосолов С.Н., Рывкин П.В., Сердитов О.В. Метаболические нарушения при лечении больных шизофренией // Современная терапия психических расстройств. — 2008. — № 3. — С. 75–90.
8. Снедков Е.В. Атипичные антипсихотики: поиск решения старых и новых проблем // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2006. — Т. 8. — № 4. — С. 45–50.
9. Цыганков Б.Д., Агасарян Э.Г. Сравнительная эффективность терапии типичными и атипичными антипсихотиками // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2010. — № 9. — С. 83–86.
10. Allison D.B., Mentore J.L., Heo M. et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis // Am.J. Psychiatry. — 1999. — N 2. — P. 156–163.
11. Alvir J.M. J., Lieberman J.A., Safferman A.Z. et al. Clozapine-induced agranulocytosis: incidence and risk factors in the United States // N. Engl.J. Med. — 1993. — N 2. — P. 162.
12. Arana G.W., Goff D., Baldessarini R.J. et al. The effect of anticholinergic prophylaxis on neuroleptic-induced dystonia // Am.J. Psychiatry. — 1988. — N 2. — P. 145.
13. Beasley C.M. Jr., Sanger T., Satterlee W. et al. Olanzapine versus placebo: results of a double-blind, fixed-dose olanzapine trial // Psychopharmacology (Berl.). — 1996, Mar. — P. 67–159.
14. Beasley C.M. Jr., Tollefson G., Tran P. et al Olanzapine versus placebo and haloperidol acute phase results of the North American double-blind olanzapine trial // Neuropsychopharmacology. — 1996, Feb. — P. 23–111.
15. Breier A., Hamilton S.H. Comparative efficacy of olanzapine and haloperidol for patients with treatment-resistant schizophrenia // Biol. Psychiatry. — 1999, Feb. — P. 11–403.
16. Brier A.F., Malhotra A.K., Su T.P. et al. Clozapine and risperidone in chronic schizophrenia: effects on symptoms, parkinsonian side effects, and neuroendocrine response // Am.J. Psychiatry. — 1999. — N 1. — P. 56–64.
17. Carpenter W.T.Jr., Buchanan R.W., Kirkpatrick B. et al. Comparative effectiveness of fluphenazine decanoate injections every 2 weeks versus every 6 weeks // Am.J. Psychiatry. — 1999. — N 3. — P. 146–152.
18. Casey D.E. Side effect profiles of new antipsychotic agents // J. Clin. Psychiatry. — 1996. — N 1. — P. 40–47.
19. Chouinard G., Annable L., Ross-Choiunard A. et al. A 5-year prospective longitudinal study of tardive dyskinesia: factors predicting appearance of new cases // J. Clin. Psychopharmacol. — 1988. — N. 1. — P. 21–27.
20. Conley R.R., Tamminga C.A., Bartko J.J. et al. Olanzapine compared with chlorpromazine in treatment-resistant schizophrenia // Am.J. Psychiatry. — 1998, Jul. — P. 20–26.
21. Crawford A.M., Beasley C.M. Jr., Tollefson G.D. The acute and long-term effect of olanzapine compared with placebo and haloperidol on serum prolactin concentrations // Schizophr. Res. — 1997, Jul. — P. 41–54.
22. Duggan L., Fenton M., Dardennes R.M. et al. Olanzapine for schizophrenia // Cochrane Database Syst. Rev. — 2000. — N 2 — P. 34–44.
23. Fleischhacker W.W., Roth S.D., Kane J.M. The pharmacologic treatment of neuroleptic-induced akathisia // J. Clin. Psychopharmacol. — 1990. — N 1. — P. 10–12.

24. Fulop G., Phillips R.A., Shapiro A.K. et al. ECG changes during haloperidol and pimoside treatment of Tourette's disorder // Am.J. Psychiatry. — 1987. — N 3. — P. 144–151.
25. Gastar M., Masiak M., Latif M.A. et al. Sustained improvement of clinical outcome with risperidone long-acting injectable in psychotic patients previously treated with olanzapine // J. Psychopharmacol. — 2005, Sep. — P. 8–32.
26. Gardos G., Casey D.E., Cole J.O. et al. Ten-year outcome of tardive dyskinesia // Am.J. Psychiatry. — 1994. — N 3. — P. 151–158.
27. Gonzalez J.M., Thompson P.M., Moore T.A. Review of the safety, efficacy, and side effect profile of asenapine in the treatment of bipolar 1 disorder // Patient Prefer Adherence. — 2011. — N 5. — P. 41–49.
28. Houthoofd S.A., Morrens M., Sabbe B.G. Cognitive and psychomotor effects of risperidone in schizophrenia and schizoaffective disorder // Clin. Ther. — 2008, Sep. — P. 89–97.
29. Kane J.M., Eerdekens M., Lindenmayer J.P. et al. Long-acting injectable risperidone: efficacy and safety of the first long-acting atypical antipsychotic // Am.J. Psychiatry. — 2003, Jun. — P. 32–39.
30. Kane J., Honigfeld G., Singer J. et al. The Clozaril Collaborative Study Group: clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison vs. chlorpromazine/benztropine //Arch. Gen. Psychiatry. — 1988. — N 1. — P. 45–52.
31. Kapur S., Zipursky R.B., Remington G. Clinical and theoretical implications of 5-HT2 and D2 receptor occupancy of clozapine, risperidone, and olanzapine in schizophrenia // Am.J. Psychiatry. — 1999. — N 4. — P. 206–214.
32. Lindenmayer J.P., Khan A., Iskander A. et al. A randomized controlled trial of olanzapine versus haloperidol in the treatment of primary negative symptoms and neurocognitive deficits in schizophrenia // J. Clin. Psychiatry. — 2007, Mar. — P. 79–85.
33. Mohl A., Westlye K., Opjordsmoen S. et al. Long-acting risperidone in stable patients with schizoaffective disorder // J. Psychopharmacol. — 2005, Sep. — P. 22–31.
34. McIntyre R.S., Cohen M., Zhao J. et al. A 3-week, randomized, placebo-controlled trial of asenapine in the treatment of acute mania in bipolar mania and mixed states // Bipolar Disorders. — 2009. — Vol. 11. — Issue 7. — P. 673–686.
35. McIntyre R.S., Cohen M., Zhao J. et al. Asenapine in the treatment of acute mania in bipolar I disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // J. Affect. Disord. — 2010, Apr. — P. 27–38.
36. Möller H.J., Riedel M., Jäger M. et al. Short-term treatment with risperidone or haloperidol in first-episode schizophrenia: 8-week results of a randomized controlled trial within the German Research Network on Schizophrenia // Int.J. Neuropsychopharmacol. — 2008, Nov. — P. 97–103.
37. Möller H.J., Llorca P.M., Sacchetti E. et al. Efficacy and safety of direct transition to risperidone long-acting injectable in patients treated with various antipsychotic therapies // Int. Clin. Psychopharmacol. — 2005, May. — P. 30–121.
38. Nyberg S., Eriksson B., Oxenstierna G. et al. Suggested minimal effective dose of risperidone based on PET-measured D2 and 5-HT2A receptor occupancy in schizophrenic patients // Am.J. Psychiatry. — 1999. — N 4. — P. 146–152.
39. Potkin S.G., Cohen M., Panagides J. Efficacy and tolerability of asenapine in acute schizophrenia: a placebo- and risperidone-controlled trial // J. Clin. Psychiatry. — 2007, Oct. — P. 500–509.
40. Purdon S.E., Woodward N., Lindborg S.R., Stip E. Procedural learning in schizophrenia after 6 months of double-blind treatment with olanzapine, risperidone, and haloperidol // Psychopharmacology (Berl.). — 2003, Sep. — P. 7–16.
41. Rosebush P., Stewart T. A prospective analysis of 24 episodes of neuroleptic malignant syndrome // Am.J. Psychiatry. — 1989. — N 2. — P. 146–154.
42. Rosenberg M.R., Green M. Neuroleptic malignant syndrome: review of response to therapy // Arch. Intern. Med. — 1989. — N 2. — P. 149–157.

43. Tamminga C.A. Principles of the pharmacotherapy of schizophrenia. In: Charney D.S., Nestler E.J., Bunnery B.S. eds. / Neurobiology of mental illness. — New York: Oxford University Press, 1999. — P. 34–61.
44. Sanger T.M., Lieberman J.A., Tohen M. et al. Olanzapine versus haloperidol treatment in first-episode psychosis // Am.J. Psychiatry. — 1999. — N 1. — P. 79–85.
45. Small J.G., Hirsch S.R., Arvantis L.A. et al. Quetiapine in patients with schizophrenia // Arch.Gen. Psychiatry. — 1997. — N 2. — P. 54–61.
46. Simpson G.M., Mahmoud R.A., Lasser R.A. et al. A 1-year double-blind study of 2 doses of long-acting risperidone in stable patients with schizophrenia or schizoaffective disorder // J. Clin. Psychiatry. — 2006, Aug. — P. 203–211.
47. Turner M., Eerdekens E., Jacko M., Eerdekens M. Long-acting injectable risperidone: safety and efficacy in stable patients switched from conventional depot antipsychotics // Clin. Psychopharmacol. — 2004, Jul. — P. 9–16.
48. Wahlbeck K., Cheine M., Essali A. et al. Evidence of clozapine's effectiveness in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of randomized trials // Am.J. Psychiatry. — 1999. — N 4. — P. 171–182.
49. Wirshing D.A., Marshall B.D., Green M.F. et al. Risperidone in treatment-refractory schizophrenia // Am.J. Psychiatry. — 1999. — N 4. — P. 156–161.

Глава 7. Антидепрессанты (тимоаналептики)

Указатель описаний ЛС

Антидепрессанты (тимоаналептики) — широкий класс препаратов, оказывающих преимущественное воздействие на патологически сниженное настроение или депрессивный аффект. Основные показания для их терапевтического применения — депрессивный эпизод, рекуррентное депрессивное расстройство, депрессивная фаза биполярного аффективного расстройства (БАР). Главным образом антидепрессанты используют для купирования этих расстройств, реже — в системе их вторичной профилактики. В настоящее время антидепрессанты, преимущественно современного поколения, начали применять в лечении панических расстройств (ПР) и других тревожных расстройств, обсессивно-компульсивного расстройства (ОКР), депрессивных нарушений в структуре шизофрении и некоторых других психопатологических образований.

Классификация

За многолетний период клинического применения антидепрессантов были использованы различные подходы при их систематизации. Первоначально, в середине XX в., для практического применения была создана смешанная классификация антидепрессантов: необратимые ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО) и трициклические антидепрессанты (ТА). Такая классификация имела определенное клиническое значение, поскольку на этом этапе развития психиатрии было установлено, что тяжелые (эндогенные) формы депрессии лучше поддаются терапии ТА, а при невротических депрессиях более эффективно назначение ИМАО. В ней одновременно использовали два принципа разделения лекарственных средств (ЛС): по их химической структуре и по характеру терапевтического действия.

Классификация антидепрессантов по химической структуре

Возможно, что для клинического применения такая классификация малоинформативна, поскольку не дает представлений ни об эффективности, ни о побочных эффектах терапии. Вместе с тем ее применение целесообразно при синтезе новых средств с учетом их стереохимических характеристик. Примером может служить удаление R-энантиомера.

ва имеющего терапевтического эффекта, из состава ***циталопрама*** (***циталопрам*** — рацемат, то есть представляет собой смесь двух энантиомеров, являющихся зеркальными отражениями друг друга, не совмещаемыми в пространстве). В результате был получен новый антидепрессант ***эсциталопрам***, оказывающий более мощное влияние на обратный захват серотонина, что ведет к большей клинической эффективности и лучшей переносимости по сравнению с его предшественником. Создание этого препарата позволило исследователям говорить об аллостерической модуляции, усиливающей антидепрессивное действие, с выделением особого класса антидепрессантов, получивших название аллостерических ингибиторов обратного захвата серотонина.

Клиническая классификация антидепрессантов

В эту основу разделения первоначально были положены две важные составляющие депрессивного аффекта: проявление тревоги и речедвигательная заторможенность. Так, амитриптилин расценивали как препарат с преимущественно седативным действием, а имипрамин относили к средствам, активизирующим больного. Такой подход не лишен целесообразности, и его применяют до настоящего времени. Пример — классификация С.Н. Мосолова (1996), где препараты разделены на три группы в зависимости от их действия:

- ЛС с седативным действием;
- ЛС с активизирующим действием;
- ЛС со сбалансированным действием.

Целесообразность такого подхода состоит в выделении симптомов-мишеней для назначения того или иного препарата. Однако, по мнению А.С. Аведисовой (2005), такое разделение достаточно спорно, поскольку позволяет один и тот же эффект антидепрессанта рассматривать как терапевтический или как побочный, в зависимости от ситуации. Так, транквилизирующий и седативный эффекты (редукция тревоги, улучшение сна) можно расценить как терапевтический у одних больных и как побочный (сонливость, вялость, снижение концентрации внимания) — у других, а активирующее действие — как терапевтическое (повышение активности, уменьшение астенических проявлений) или как побочное (раздражительность, внутреннее напряжение, беспокойство). Кроме того, эта систематизация не разграничивает седативный и анксиолитический эффекты антидепрессантов. Между тем установлено, что многие антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) практически лишены седативных свойств, но обладают выраженным анксиолитическим действием. Несомненно, систематизация антидепрессантов с привлечением клинических данных представляет собой важное направление в клинической психиатрии. Однако этого недостаточно, так как многие психические расстройства, требующие проведения антидепрессивной терапии, — патогенетически неоднородные состояния.

Клинико-нейрохимическая классификация антидепрессантов

Эта классификация основана на комплексе данных о фармакологических и клинических эффектах, которые отражают результат воздействия антидепрессантов на различные нейромедиаторные системы.

- Ингибиторы пресинаптического захвата нейромедиаторов.
- Блокаторы путей метаболического разрушения нейроаминов.
- Активаторы обратного захвата серотонина.
- Антидепрессанты с рецепторным механизмом действия.

Это разделение достаточно условно, поскольку в нем нашло отражение только первичное фармакологическое действие антидепрессанта. Однако для практической работы важна суммарная оценка фармакологического профиля препарата, включающая как первичную точку его приложения, так и особенности

возлействия на фо[illegible] реализации
полирования клинического эффекта вы-
бранного антидепрессанта. Полной при-
чине приведенная ниже характеристика
препаратов включает рассмотрение пер-
вичных (основных) и вторичных фармако-
логических эффектов.

Приведенная характеристика антиде-
прессантов касается как ЛС, разрешенных
к применению в России, так и используе-
мых в зарубежных клиниках. Описание
последних сделано в целях информирова-
ния практикующих врачей о достоинствах
и недостатках того или иного ЛС из совре-
менного арсенала антидепрессантов.

Механизм действия и фармакологические эффекты

Ингибиторы пресинаптического захвата нейромедиаторов

Ингибиторы пресинаптического захва-
та нейромедиаторов — наиболее востре-
бованные антидепрессанты в современ-
ной психиатрической практике (исходя
из частоты их назначения). Первая ги-
потеза, объясняющая механизм анти-
депрессивной активности имипрамина,
как родоначальника этой группы, с вы-
делением его влияния на адренергиче-
ские системы, появилась еще в середине
прошлого века. Она имела дальнейшее
развитие в работе J. Glowinski, J. Axelrod
(1964), показавшей, что этот препарат
тормозит обратный захват норадрена-
лина в окончаниях пресинаптических
нервных волокон, что приводит к увели-
чению количества медиатора в синапти-
ческой щели. Позднее было обнаружено,
что имипрамин тормозит обратный за-
хват не только норадреналина, но и се-
ротонина. Тогда же были предприняты
попытки выявить связь между клиниче-
скими эффектами и фармакологическим
действием антидепрессантов. Так, было
установлено, что блокада обратного за-
хвата серотонина, сопровождающаяся
его накоплением, ведет к улучшению
настроения, а блокада обратного захва-
та норадреналина коррелирует с повы-
шением активности. Однако на основе
первоначальных гипотез не было глубо-
кого ответа на вопрос: почему фар-
макологический эффект (повышение
уровня нейромедиаторов) антидепрес-
сантов возникает практически сразу,
а их терапевтический эффект прояв-
ляется только через 2–3 нед. Позднее
было обнаружено, что терапевтическое
действие антидепрессантов связано
не столько с феноменом торможения об-
ратного захвата нейромедиаторов, сколь-
ко с изменением чувствительности к ним
синаптических рецепторов. Это положи-
ло начало разработкам адаптационных
гипотез терапевтического действия анти-
депрессантов. Исследования показали,
что постоянное применение большинства
антидепрессантов вызывает ряд измене-
ний на постсинаптических мембранах:
уменьшение плотности серотониновых
5-HT_2- и α_2-адренергических рецепто-
ров, увеличение количества рецепторов
γ-аминомасляной кислоты (ГАМК) и др.
Согласно одной из современных гипо-
тез, депрессия — результат нарушения
работы нейрональных сетей, а лечебный
эффект антидепрессантов заключается
в улучшении информационных процес-
сов в поврежденных сетях. В основе по-
вреждения этих сетей лежит нарушение
процессов нейропластичности. Таким об-
разом, оказалось, что длительный прием
этих препаратов увеличивает развитие
новых нейронов в гиппокампе и других
отделах лимбической системы головного
мозга. Эти наблюдения особенно важны
для понимания причин своеобразного
действия антидепрессантов — клеточный
ответ отсрочен по времени, что и объ-
ясняет причину отставленной реакции
на терапию.

После открытия имипрамина синтез
новых средств шел по пути создания ле-
карств с близкой химической структу-
рой, которые до сих пор по традиции на-
зывают ТА. В дальнейшем разработка
препаратов происходила с учетом их се-
лективности, то есть способности избира-
тельно влиять на определенные рецепто-
ры. В **табл. 7.1** приведена классификация
современных ингибиторов обратного за-
хвата нейромедиаторов.

Таблица 7.1. Классификация ингибиторов обратного захвата нейромедиаторов

Механизм действия	Препараты
Неселективные ингибиторы обратного захвата нейромедиаторов (классические ТА)	Амиксид; амитриптилин; имипрамин; дезипрамин*; доксепин*; кломипрамин; нортриптилин*; пипофезин*; тримипрамин*; флуацизин*
СИОЗС	Пароксетин; сертралин; тразодон; флувоксамин; флуоксетин; циталопрам; эсциталопрам
Селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина	Ребоксетин*
Селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина и серотонина (СИОЗСН)	Венлафаксин; дулоксетин; милнципран
Ингибиторы обратного захвата дофамина и норадреналина	Бупропион

Неселективные ингибиторы обратного захвата нейромедиаторов

Классические ТА подразделяют на вторичные и третичные амины, в зависимости от количества метильных групп на азотной части боковой цепи. Вторичные амины — нортриптилин* и дезипрамин*, третичные — амитриптилин, имипрамин и кломипрамин. В исследованиях установлено, что вторичные амины обладают аффинитетом преимущественно к норадренергическим, а третичные к серотониновым рецепторам. Из числа третичных аминов наибольший эффект на обмен серотонина установлен у кломипрамина. На обратный захват норадреналина все препараты, относящиеся к третичным аминам, влияют примерно одинаково В некоторых публикациях отмечена целесообразность выделения ТА с преобладающим серотонинергическим или норадренергическим действием. По мнению других авторов, в частности С.Н. Мосолова (1995), клиническое значение такого разделения представляется сомнительным, и это связано не столько с тем, что норадренергическая и серотонинергическая системы тесно связаны между собой, сколько с тем, что большинство ТА не обладают селективностью и блокируют почти в равной степени пресинаптический захват норадреналина и серотонина. Все представители этой группы антидепрессантов оказывают весьма незначительное влияние на обратный захват дофамина. Одновременно они являются соединениями с широким нейрохимическим профилем и способны вызывать множество вторичных фармакодинамических эффектов, которые объясняются их аффинитетом к м-холинорецепторам (центральным и периферическим), а также к α_1-адрено- и гистаминовым рецепторам **(табл. 7.2)**.

С аффинитетом к этим рецепторам и связано большинство побочных эффектов терапии ТА, (описание и рекомендуемые меры безопасности приведены ниже). В литературе приводятся также данные, что некоторые из препаратов этой группы (например, амитриптилин, имипрамин, кломипрамин) могут связываться с опиатными рецепторами, чем, вероятно, и обусловлены их антиноцицептивные (аналгезирующие) свойства. ТА вызывают гиперчувствительность

Таблица 7.2. Вторичные фармакодинамические эффекты классических трициклических антидепрессантов

Препарат	Влияние на рецепторы		
	α_1-адренергические	м-холинорецепторы	гистаминовые
Амитриптилин	+++	+++	+++
Кломипрамин	++	++	+

«+» — слабое воздействие; «++» — умеренное воздействие; «+++» — сильное воздействие.

α_1-адренергических рецепторов (увеличение плотности) и снижают чувствительность (уменьшение плотности и функциональной активности) β-адренергических, ГАМК-эргических (типа Б), α_2-адренергических и серотониновых (типа C_2) рецепторов на постсинаптической мембране в кортикальных структурах мозга. Кроме того, они снижают функциональную активность дофаминовых ауторецепторов, увеличивают плотность, но при этом одновременно снижают активность лимбических серотониновых рецепторов типа C_{1A}

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

СИОЗС — группа антидепрессантов, неоднородных по химической структуре (одно-, двух- и многоциклические соединения), но обладающих общим механизмом действия. Все эти препараты имеют высокий аффинитет к 5-HT_1-подтипу серотониновых рецепторов и тормозят обратный захват (так называемый реаптейк — от англ. reuptake) серотонина пресинаптическими окончаниями. В России используют следующие антидепрессанты этой группы.

Пароксетин — наиболее мощный ингибитор обратного захвата серотонина, кроме того, он сильнее, чем другие СИОЗС, ингибирует обратный захват норадреналина. Однако этот эффект не столь выражен, как у ТА (амитриптилина). Препарат, по сравнению с другими СИОЗС, имеет также наибольший аффинитет к м-холинорецепторам. Поэтому при использовании пароксетина чаще регистрируют запоры, задержку мочи, тенденцию к увеличению массы тела. Кроме того, у него сильнее, чем у других, выражен седативный эффект, который можно использовать при лечении пациентов с выраженными проявлениями тревоги.

Сертралин — в отличие от других антидепрессантов этой группы, обладает способностью блокировать обратный захват дофамина, но более слабой, чем ингибирование обратного захвата серотонина. Влияние на обратный захват дофамина происходит при использовании препарата в больших дозах. Результат аффинитета к дофаминовым рецепторам — его способность вызывать экстрапирамидную симптоматику. Сертралин эффективен при лечении меланхолических, затяжных депрессий, а также психотической депрессии.

Флувоксамин — своеобразие механизма действия связано с вторичными фармакодинамическими свойствами препарата. Наряду с серотониновыми рецепторами флувоксамин обладает аффинитетом и к ряду других нейротрансмиттерных систем (σ_1-рецепторы, обмен мелатонина). Так, в серии экспериментальных работ на животных обнаружено, что флувоксамин имеет высокое сродство к эндоплазматическому ретикулуму белка σ_1-рецепторов вовлеченных в процесс нейропротекции и нейропластичности нейронов. По результатам некоторых клинических исследований именно он из всех СИОЗС и ТА оказывал самое мощное действие на эти рецепторы. В свою очередь, при сравнительном изучении влияния антидепрессантов на биотрансформацию мелатонина, было достоверно выявлено увеличение концентрации мелатонина в течение ночи при использовании флувоксамина, в сравнении с показателями, зарегистрированными при использовании препаратов из групп СИОЗС (флуоксетин, пароксетин) и ТА (имипрамин, дезипрамин). Причем этот результат был получен при использовании флувоксамина уже в субтерапевтической концентрации. Из числа препаратов сравнения только назначение пароксетина, но в высокой суточной дозе, оказывало сходное влияние на обмен мелатонина. Фармакологические эффекты флувоксамина объясняют тем, что этот препарат — самый мощный ингибитор реакций распада серотонина и мелатонина, приводящих к появлению их неактивных метаболитов (N-ацетилсеротонина, 6-гидроксимелатонина) за счет инактивации соответствующих ферментов цитохрома P450. Установленное своеобразие профиля фармакологического эффекта (воздействие на три вида медиаторов) позволяет, по мнению исследователей, включить в спектр лечебных возможностей этого

препарата наряду с депрессией и другие психические расстройства: ОКР, аддикции, ПР, шизофрению. ***Флуоксетин*** — из всех СИОЗС оказывает наиболее сильное ингибирующее действие на 5-HT_{2c}-рецепторы. Угнетение этих рецепторов влияет на активность норадреналиновой и дофаминовой систем. Это влияние определяет активизирующие свойства препарата, которые у него выражены в большей степени, чем у других СИОЗС. Такой эффект можно охарактеризовать как неопределенный. С одной стороны, влияние препарата на 5-HT_{2c}-рецепторы может вызывать бессонницу, усиление тревоги, развитие возбуждения. С другой стороны, это фармакологическое действие желательно у пациентов с гиперсомнией, заторможенностью и апатоанергическими депрессиями.

Циталопрам обладает наибольшим, по сравнению с другими СИОЗС, сродством к гистаминовым H_1-рецепторам. Сродство препарата к H_1-рецепторам, например, более чем в 100 раз превышает таковое у флувоксамина. С этим связана способность циталопрама усиливать тягу к углеводам и таким образом способствовать развитию ожирения.

Эсциталопрам (активный S-энантиомер циталопрама) — взаимодействует не только с первичным местом связывания белка-транспортера серотонина, но и со вторичным (аллостерическим) местом, что приводит к более быстрой, мощной и стойкой блокаде обратного захвата серотонина за счет модулирующего влияния аллостерического связывания. В то же время эсциталопрам характеризуется меньшим сродством к гистаминовым H_1-рецепторам по сравнению с циталопрамом.

Селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина

Блокада обратного захвата норадреналина в синаптических структурах вызывает следующие клинические эффекты: ослабление депрессивной симптоматики (психомоторной заторможенности, пониженного настроения и др.); уменьшение тревожно-фобических расстройств (панических атак, агорафобии); психомоторную активацию (вплоть до ажитации).

Ребоксетин избирательно блокирует обратный захват норадреналина, обладая очень слабым аффинитетом к м-холино- и α_1-адренергическим рецепторам. Ребоксетин положительно влияет на социальную реинтеграцию, поскольку улучшает мотивацию, активность и качество социальных взаимодействий, имея при этом сопоставимый с другими классами антидепрессантов тимоаналептический эффект. Из особенностей спектра побочных эффектов выделяют отсутствие сексуальной дисфункции при применении *ребоксетина*.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) представляют собой смесь двух рацематов. Их называют также препаратами двойного действия, механизм которых, подобно ТА, связан со способностью ингибировать обратный захват двух нейромедиаторов — серотонина и норадреналина, но по профилю переносимости они более близки к СИОЗС. В процессе клинических исследований они зарекомендовали себя как антидепрессанты с выраженной тимоаналептической активностью.

Венлафаксин относится к группе антидепрессантов III поколения — современных тимоаналептических средств. Этот препарат относится к СИОЗСН, но в действительности венлафаксин обладает тройным дозозависимым действием (в высоких дозах, помимо действия на серотонинергические и норадренергические рецепторы, влияет еще и на дофаминергические рецепторы). Механизм антидепрессивного действия венлафаксина связан с его способностью потенцировать передачу нервного импульса в центральной нервной системе. Оправданно применение венлафаксина при депрессиях, резистентных к СИОЗС. Он способствует достижению стойкой ремиссии. Венлафаксин не имеет сродства к м-холино-, α-адрено- или H_1-рецепторам, чем обусловлена хо-

рошая его переносимость. Он обладает широким терапевтическим диапазоном. Блокада обратного захвата серотонина и норадреналина носит дозозависимый характер. При использовании высоких доз препарата существует риск повышения артериального давления (АД). При отмене венлафаксина часто возникает синдром отмены, в связи с чем рекомендуют перед отменой препарата постепенно снизить его дозу. Мощное воздействие на обмен норадреналина определяет менее благоприятный профиль переносимости венлафаксина в сравнении с СИОЗС (Nemeroff C.B. et al., 2003) из-за опасности развития приступов тахикардии и повышения АД.

Дулоксетин, подобно венлафаксину, лишен значимого сродства к м-холино-, α -адрено- или H_1-рецепторам. По влиянию на норадреналиновую трансмиссию он существенно превосходит другие препараты этой группы.

Милнаципран имеет более мощное влияние на норадреналиновую трансмиссию, чем на серотониновую. В минимальных дозах (50 мг/сут) милнаципран работает как селективный ингибитор обратного захвата норадреналина, но при повышении дозы присоединяется серотонинергический эффект. Как и остальные СИОЗСН, милнаципран не имеет сродства к м-холино-, α-адрено- или H_1-рецепторам и др. По профилю побочных эффектов милнаципран близок к СИОЗС, но чаще вызывает головокружение, повышенное потоотделение и задержку мочеиспускания.

Селективные ингибиторы обратного захвата дофамина и норадреналина

Дофаминергическая и норадренергическая системы играют, как известно, важную роль в регуляции моторной сферы и формировании поведенческих реакций. К группе препаратов, влияющих на нарушения обмена дофамина и норадреналина, относят бупропион. Однако у этого средства, кроме антидепрессивного, отмечают эффекты, похожие на действие психостимуляторов, что, вероятно, объясняется сходством химической структуры бупропиона с амфетаминами и симпатомиметиком диэтилпропионом. Вместе с тем при терапии бупропионом нет явлений ортостатической гипотензии, нарушений сердечной проводимости; он не вызывает выраженных антихолинергических свойств.

Блокаторы путей метаболизма нейроаминов (ингибиторы моноаминоксидазы)

Механизм действия этих антидепрессантов состоит в блокаде моноаминоксидазы (МАО) — специфического фермента нервной системы, катализирующего окислительное дезаминирование моноаминов и, тем самым, исполняющего ключевую роль в метаболизме инактивации нейромедиаторов: моноаминов (норадреналина, частично дофамина) и индоламинов (серотонина). Описаны два типа этого фермента: один в норме отвечает за дезаминирование основных моноаминов (МАО типа А), а другой в основном влияет на обмен фенилэтиламина и бензиламина (МАО типа В). Результат действия препаратов данной группы — инактивация МАО, что сопровождается замедлением метаболической деградации нейромедиаторов-моноаминов с увеличением как их внутриклеточного содержания, так и пресинаптического высвобождения. Такой эффект ингибирования наступает достаточно быстро, нередко уже после однократного приема антидепрессанта.

Выделяют две группы ИМАО:

- неселективные необратимые ИМАО (ниаламид**, фенелзин*, транилципрамин*);
- селективные обратимые ИМАО (пирлиндол, моклобемид, бефол*, инказан*).

Кроме того, ИМАО вызывают также дезаминирование фенилэтиламина и тирамина, поступающих в организм с пищей. Нарушение дезаминирования тирамина неселективными необратимыми ИМАО может привести к возникновению так называемого «сырного» (или тираминового) синдрома, с развитием гипертонического криза при употреблении пищевых продуктов, богатых тирамином (сыр, сливки, копчености, бобовые, пиво, кофе, красные вина, дрожжи, шоколад, говяжья и куриная печень и др.). При использовании

неселективных необратимых ИМАО эти продукты из рациона необходимо исключить. Применение необратимых ИМАО опасно, особенно при длительном приеме.

Селективные обратимые ИМАО обладают высокой антидепрессивной активностью, хорошей переносимостью и меньшей токсичностью. Их считают столь же эффективными, как и ТА и СИОЗС, но несколько менее эффективными, чем необратимые ИМАО. Среди побочных эффектов этих препаратов необходимо отметить сухость во рту, тахикардию, диспептические явления; в редких случаях могут возникнуть головокружение, головная боль, тревога, беспокойство и кожные аллергические реакции. Высок риск развития серотонинового синдрома при сочетании ИМАО с другими антидепрессантами, повышающими уровень серотонина, — СИОЗС, ТА, специфическими серотонинергическими антидепрессантами. Для предотвращения развития осложнений необходимо соблюдать интервал при назначении серотонинергических препаратов, который зависит от времени их полувыведения, но не менее 2 нед до и после назначения необратимых ИМАО. При использовании ИМАО после флуоксетина свободный от приема препаратов интервал увеличивают до 4 нед. При назначении СИОЗС после обратимого ИМАО моклобемида он может быть сокращен до 3 сут. Ограничения в диете тираминсодержащих продуктов при использовании обратимых ИМАО не столь строгие, но зависят от дозы препарата. Так, при применении моклобемида в дозах свыше 900 мг/сут риск взаимодействий с тирамином становится клинически значимым.

Пирлиндол — отечественный четырехциклический антидепрессант, разработанный более 30 лет назад совместно ВНИХФИ и НИИ психиатрии Министерства здравоохранения РФ, — один из первых представителей селективных обратимых ИМАО. Пирлиндол имеет оригинальный механизм действия: он одновременно ингибирует активность МАО и блокирует пути метаболического разрушения моноаминов, избирательно дезаминируя серотонин и адреналин. Высокая эффективность пирлиндола заключается в быстром наступлении лечебного эффекта и высокой безопасности применения. Пирлиндол не превосходит антидепрессанты I поколения по мощности тимоаналептического воздействия, однако имеет определенные преимущества: нет психотической симптоматики, взбудораженности и инверсии аффекта. Активирующее влияние пирлиндола характеризовалось мягкостью воздействия на симптомы заторможенности и адинамии, не приводило к усилению тревоги, ажитации и напряженности. Наиболее интересная особенность антидепрессивного действия пирлиндола состояла в сочетании активирующего и одновременно противотревожного эффекта при отсутствии гиперседации, сонливости и усиления заторможенности, которые, как известно, свойственны трициклическим антидепрессантам. Отмеченное отсутствие резкой диссоциации между активирующим и анксиолитическим действием пирлиндола обусловливало гармоничное терапевтическое воздействие на симптомы депрессии. Уже в самом начале клинического изучения препарата был замечен его дозозависимый эффект. Использование препарата в малых и средних дозах (75–125 мг/сут) выявляло более отчетливо его активирующее действие, при увеличении дозы (до 200 мг/сут и выше) более очевидным был противотревожный компонент действия.

Зверобоя продырявленного травы экстракт. Основной компонент зверобоя продырявленного травы экстракта — гитперицин (угнетение активности МАО типа А). В состав препарата входят также флавоноиды, вызывающие вторичные фармакодинамические эффекты в виде седации ввиду их связывания с бензодиазепиновыми рецепторами. При применении препарата улучшается настроение, повышается психическая и физическая работоспособность, нормализуется сон.

Активаторы обратного захвата серотонина

Тианептин по химической структуре представляет собой ТА, но обладает особым механизмом действия. Как известно,

все клинически эффективные антидепрессанты вызывают увеличение концентрации нейротрансмиттеров, прежде всего серотонина, в синаптическом пространстве путем ингибирования их обратного захвата, то есть обладают серотонинпозитивной активностью. Тианептин стимулирует захват серотонина и, следовательно, обладает серотониннегативной активностью. Кроме того, за последние годы были получены предварительные данные о наличии у него нейропротективных эффектов — повышение спонтанной активности пирамидальных клеток и увеличение скорости их восстановления после функционального подавления. Таким образом, изменения нейрогенеза и нейропластичность, например, в гиппокампе, может играть значительную роль в эффективности этого антидепрессанта. По характеру действия на депрессивные расстройства тианептин занимает промежуточное положение между седативными и стимулирующими антидепрессантами. Известно также, что препарат обладает анксиолитической активностью.

Антидепрессанты с рецепторным механизмом действия

Препараты этой группы существенно отличаются по механизму действия от других антидепрессантов, как следует из приведенных показателей **(табл. 7.3)**.

Таблица 7.3. Антидепрессанты с рецепторным механизмом действия

Механизм действия	Препарат
Антагонист α_2-адренорецепторов	Миансерин
Норадренергические и специфические серотонинергические антидепрессанты	Миртазапин
Антагонисты 5-HT_{2c}-рецепторов и агонист мелатонин-1-рецепторов	Агомелатин

Миансерин (четырехциклический антидепрессант) имеет уникальный механизм действия, представленный увеличением высвобождения норадреналина за счет блокады пресинаптических α_2-адренорецепторов. Эти рецепторы, которые стимулирует внутрисинаптический норадреналин, в обычном состоянии уменьшают высвобождение ионов кальция и тем самым понижают кальцийзависимое высвобождение норадреналина. Миансерин, блокируя пресинаптические α_2-адренорецепторы, увеличивает внутринейрональную концентрацию кальция, что и усиливает высвобождение норадреналина. Миансерин оказывает антидепрессивное действие, сопровождающееся противотревожным и седативным эффектами. Характерные побочные эффекты миансерина, такие, как ортостатическая гипотензия и седативное действие, связывают с влиянием препарата на α_1-адрено- и H_1-гистаминовые рецепторы мозга.

Миртазапин — норадренергический специфический серотонинергический четырехциклический антидепрессант. Механизм действия препарата достаточно сложен. Блокируя α_2-адренорецепторы, он увеличивает высвобождение норадреналина, что приводит к усилению норадренергической нейротрансмиссии. Повышение серотониновой трансмиссии происходит посредством двух механизмов. Во-первых, это влияние препарата на α_1-адренорецепторы, расположенные на телах клеток серотонинергических нейронов. Стимуляция этих рецепторов приводит к увеличению скорости высвобождения серотонина. Другой механизм действия миртазапина связан с влиянием на α_2-адренорецепторы, расположенные на терминалях серотонинергических нейронов. Препарат предотвращает ингибирующее действие норадреналина на серотонинергическую передачу и увеличивает высвобождение серотонина. Из вторичных фармакодинамических влияний отмечен умеренный аффинитет препарата к гистаминовым рецепторам, вследствие чего при его приеме возможно появление сонливости и увеличение аппетита.

Агомелатин также можно отнести к антидепрессантам рецепторного действия (агонист мелатонинергических рецепторов MT_1- и MT_2- и антагонист серотониновых 5-HT_{2C}-рецепторов). Агомелатин усиливает высвобождение дофамина и норадреналина, особенно в области

префронтальной коры головного мозга и не влияет на концентрацию внеклеточного серотонина. Результаты предварительных исследований дают основания считать, что этот препарат обладает анксиолитической активностью и способен форсировать ресинхронизацию циркадного ритма.

Антидепрессанты со смешанным механизмом действия

Эти препараты влияют как на обратный захват нейромедиаторов, так и на другие рецепторы. В данную группу входят мапротилин, тразодон и нефазодон.

Мапротилин избирательно тормозит обратный захват норадреналина и серотонина пресинаптическими мембранами нейронов коры головного мозга; блокирует центральные α-адрено-, гистаминовые и холинорецепторы.

Тразодон оказывает тимолептическое, анксиолитическое, седативное и миорелаксирующее действие. Тразодон очень слабо ингибирует обратный захват серотонина, не оказывает антихолинергического действия, не ингибирует МАО. Главным образом этот препарат действует на постсинаптическую мембрану, блокируя 5-HT_2-рецепторы; является также α-адреноблокатором. Его основной метаболит, метахлорофенилпиперазин — постсинаптический агонист серотонина. Устраняет как психические (аффективная напряженность, раздражительность, страх, бессонница), так и соматические проявления тревоги (сердцебиение, головная боль, миалгия, учащенное мочеиспускание, усиленное потоотделение). Увеличивает глубину и продолжительность сна у больных в состоянии депрессии, восстанавливает его физиологическую структуру. Уменьшает патологическое влечение к этанолу. Эффективен при абстинентном синдроме у пациентов с лекарственной зависимостью к анксиолитическим ЛС бензодиазепиновой структуры, устраняет тревожно-депрессивное состояние и расстройства сна (в период ремиссии бензодиазепины могут быть полностью заменены тразодоном). Не вызывает привыкания. Способствует восстановлению либидо и потенции, не изменяет массу тела. В отличие от ТА, тразодон лишен хинидиноподобных свойств, но в редких случаях способен вызывать аритмию.

Нефазодон обладает химическим сходством с тразодоном (фенилпиперазиновое соединение), но оказывает менее выраженные α_1-адренергический эффект и седативное действие. Нефазодон обладает сильным антагонизмом к рецепторам серотонина; он главным образом блокирует постсинаптические 5-HT_2-рецепторы и слабо ингибирует обратный захват серотонина и норадреналина. Предполагается, что антагонизм к рецепторам усиливает серотонинергическую трансмиссию через постсинаптические рецепторы серотонина, что обеспечивает антидепрессивный эффект. При метаболизме нефазодона образуется ряд активных соединений, в том числе метахлорфенилпиперазин, являющийся агонистом 5-HT_{1B}- и 5-HT_{1D}-рецепторов и антагонистом 5-HT_2- и 5-HT_3-рецепторов.

Фармакокинетика

Поскольку антидепрессанты с три-/четырехциклической структурой и СИОЗС наиболее широко применяют в отечественной психиатрической практике, представляется необходимым привести наиболее общие показатели фармакокинетики этих групп препаратов.

ТА и четырехциклические антидепрессанты, имея липофильные структуры, быстро и в большом количестве всасываются в тонком кишечнике. При этом пик их концентрации в крови регистрируют в интервале 2–8 ч после приема (для мапротилина — не ранее 8 ч), что и объясняет их отсроченные терапевтические эффекты. Антидепрессанты той и другой фармакологической группы имеют очень высокие степени связывания с белками плазмы крови (90% и более). Метаболизм этих препаратов начинается уже при первом прохождении через печень, причем его интенсивность индивидуальна. Так, концентрации одного и того же препарата в плазме крови могут различаться у больных в 300 раз. Клиренс

три- и тетрациклических антидепрессантов главным образом зависит также от их печеночного метаболизма; лишь малая часть препаратов выводится почками в неизмененном виде. Период полувыведения препаратов, даже при однократном суточном приеме, составляет более 24 ч. Выведение этих лекарственных форм из организма проходит две фазы: половина дозы выводится примерно через 48–72 ч, а оставшаяся часть, связанная с белками плазмы и тканями, медленно выводится в течение нескольких недель. Основными метаболическими путями ТА являются деметилирование, благодаря чему третичные амины превращаются во вторичные (амитриптилин метаболизируется до нортриптилина*, а имипрамин до дезипрамина*); второй важный метаболический путь — гидроксилирование кольцевой структуры. Таким образом, в ходе метаболизма образуется ряд терапевтически активных соединений. Например, считается, что деметилированные амины обладают большей серотонинергической активностью.

Препараты из группы СИОЗС имеют, как правило, высокую степень связывания с белками плазмы крови. Так, для пароксетина, сертралина и флуоксетина установлено, что примерно только одна двенадцатая часть от их общего количества находится в системном кровотоке в свободной форме. СИОЗС обладают способностью подавлять активность системы изоферментов цитохрома P450, поэтому при назначении любого СИОЗС следует помнить о возможности усиления терапевтических или токсических эффектов других одновременно назначенных препаратов, метаболизируемых изоферментом цитохрома P450 2D6. Установлена большая разница в скорости метаболизма препаратов. Период полувыведения отдельных ЛС этой группы варьирует от часов до нескольких дней (**табл. 7.4**).

Таблица 7.4. Показатели фармакокинетики антидепрессантов

ЛС	Биодоступность, %	Период полувыведения, ч	Активные метаболиты	Путь элиминации
Трициклические антидепрессанты				
Амитриптилин	30–60	10–26	Нортриптилин*, 10-гидрокси-амитриптилин	Почечная экскреция
Имипрамин	29–77	9–20	Дезметилимипрамин	Почечная, печеночная экскреция
Кломипрамин	50	21	N-десметилкломипрамин	Почечная, печеночная экскреция
Пипофезин	80	16	—	Почечная экскреция
СИОЗС				
Флуоксетин	Более 60	2–9 сут	Норфлуоксетин	Почечная и печеночная экскреция
Флувоксамин	53	15–20	—	Почечная экскреция
Сертралин	?	26–104	N-десметилсертралин	Почечная и печеночная экскреция
Пароксетин	50–100	2–8	—	Почечная и печеночная экскреция
Циталопрам	80	35	—	Почечная и печеночная экскреция
Эсциталопрам	80	27–32	—	Почечная и печеночная экскреция
СИОЗСН				
Венлафаксин	45	5–11	О-дезметилвенлафаксин	Почечная и печеночная экскреция
Дулоксетин	32–80	12	—	Почечная экскреция
Милнаципран	85	8	—	Почечная экскреция
			—	Почечная экскреция

Таблица 7.4. Окончание

ЛС	Биодоступность, %	Период полувыведения, ч	Активные метаболиты	Путь элиминации
[illegible]	[illegible]	1[illegible]		[illegible]
[illegible]	4[illegible]	1–4		[illegible]
[illegible]				
[illegible]	70–[illegible]	2,5		Почечная экскреция
Антидепрессанты с [illegible] механизмом действия				
[illegible]	20	21–61	—	Почечная и печеночная [illegible]
Мертазапин	50	30–40	—	Почечная и печеночная [illegible]
[illegible]	[illegible]	1–2	—	Почечная экскреция
Антидепрессанты смешанного механизма действия				
Миртазапин	66–70	43–45	Дисметилмапротилин	Почечная и печеночная [illegible]
Трилафон	[illegible]	3–9	М-хлорофенилпиперазин	Почечная и печеночная экскреция

Место в терапии

Согласно современным руководствам по психофармакотерапии, выделены следующие области психических расстройств для применения антидепрессантов.

- Депрессивный эпизод и рекуррентное депрессивное расстройство, в том числе депрессии с психотическими симптомами
- БАР.
- Профилактика рецидивов рекуррентного депрессивного расстройства.
- Дистимия.
- Послеродовая депрессия.
- Атипичная депрессия.
- ОКР.
- Генерализованное тревожное расстройство.
- Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР).
- ПР.
- Социальная фобия.
- Булимия.
- Невропатический болевой синдром.
- Энурез.

В доступной нам литературе и при использовании Интернет-ресурса были обнаружены следующие данные исследований антидепрессантов, проведенных в соответствии с принципами доказательной медицины.

При лечении **депрессивных расстройств**, высокая эффективность подтвержденная данными метаобзоров РКИ (уровень доказательности А), установлена для амитриптилина, циталопрама, эсциталопрама, флуоксетина, флувоксамина, сертралина, дулоксетина, миртазапина, зверобоя продырявленного травы экстракта.

На основании анализа результатов сравнительных исследований и показателей переносимости различных антидепрессантов при терапии депрессий также установлены данные, соответствующие уровню доказательности А (Cochrane Database of Systematic Reviews). Выявлено, что циталопрам более эффективен, чем пароксетин, ребоксетин* и менее, чем эсциталопрам; обладает лучшей переносимостью по сравнению с ТА, ребоксетином* и венлафаксином. Дулоксетин несколько хуже переносится, чем эсциталопрам, венлафаксин, но не уступает им в эффективности. Эсциталопрам превосходит по эффективности циталопрам и флуоксетин, а по переносимости — дулоксетин. Миртазапин сопоставим по эффективности, но имеет более быстрое начало действия по сравнению с СИОЗС.

В работе A. Cipriani, T. Furukawa, G. Salanti и соавт. (2009) приведены данные метаанализа 117 широкомасштабных слепых рандомизированных сравнительных исследований 12 антидепрессантов. Анализ включал 25 928 пациентов (в том числе 64% женщин), получавших один из антидепрессантов, который назначался им методом случайной выборки. Базовое число баллов в момент включения пациента в исследование равнялось: 23,47 (средняя ошибка выборки 4,27) по шкале HDRS-17; 25,72 (средняя ошибка 4,62) по шкале HDRS-21; 30,09 (средняя ошибка 4,64) по шкале MADRS. Согласно основным результатам метаанализа миртазапин, эсциталопрам, венлафаксин и сертралин были более эффективными, чем дулоксетин (отношение шансов [illegible] 1,33, 1,30 и 1,27 соответственно), флуоксетин (1,37, 1,32, 1,28 и 1,25 соответственно), флувоксамин (1,41, 1,35, 1,30 и 1,27 соответственно), пароксетин (1,35, 1,30, 1,27 и 1,22 соответственно) и ребоксетин (2,03, 1,95, 1,89 и 1,85 соответственно). Терапия ребоксетином* была наименее эффективной по сравнению с данными полученными при использовании всех других исследованных антидепрессантов. Применение эсциталопрама и сертралина сопровождалось лучшими профилями переносимости этих средств по сравнению с показателями безопасности терапии при использовании дулоксетина, флувоксамина, пароксетина, ребоксетина* и венлафаксина **(табл. 7.5)**.

Таблица 7.5. Сравнение эффективности и переносимости антидепрессантов по данным метаанализа (адаптировано из A. Cipriani и соавт., 2009)

Показатель эффективности		Показатель переносимости	
медикаментозное лечение	**OR**	**медикаментозное лечение**	**OR**
BUP >REB	1,60	BUP >REB	1,61
CIT >REB	1,63	CIT >FVX	1,37
DUL >REB	1,46	CIT >REB	1,61
ESC >DUL	1,33	ESC >DUL	1,43
ESC >FLU	1,32	ESC >FVX	1,45
ESC >FVX	1,35	ESC >PAR	1,31
ESC >REB	1,95	ESC >REB	1,72
FLU >REB	1,48	FLU >REB	1,43
FVX >REB	1,45	SER >DUL	1,36
MIL >REB	1,50	SER >FVX	1,38
MIR >DUL	1,39	SER >PAR	1,25
MIR >FLU	1,37	SER >REB	1,63
MIR >FVX	1,40		
MIR >PAR	1,35		
MIR >REB	2,03		
PAR >REB	1,50		
SER >FLU	1,25		
SER >PAR	1,22		
SER >REB	1,85		
VEN >DUL	1,30		
VEN >FLU	1,28		
VEN >FVX	1,30		
VEN >PAR	1,26		
VEN >REB	1,88		

OR (от англ. Odds Ratio) — степень вероятности, что ЛС в левой половине формулы будет более эффективным и безопасным, чем ЛС в ее правой половине, BUP — бупропион, CIT — **циталопрам, DUL — дулоксетин** ESC — эсциталопрам, FVX — флувоксамин, MIL — милнаципран, MIR — миртазапин, PAR — пароксетин REB — ребоксетин , SER — сертралин, VEN — венлафаксин.

При терапии дистимии (уровень доказательности В) препаратами первой линии являются ТА и СИОЗС. Есть отдельные исследования, посвященные фармакотерапии послеродовой депрессии, а также депрессии с психотическими симптомами. ***Флуоксетин***, согласно результатам исследования A. Hoffbrand (2001), эффективен при лечении послеродовой депрессии (уровень доказательности В). При психотической депрессии (уровень доказательности В), целесообразно начинать терапию с антидепрессанта, а не антипсихотика, с последующим присоединением последнего при отсутствии терапевтического эффекта; либо изначально применять комбинацию антидепрессанта и антипсихотического средства.

Опубликованы сравнительные исследования эффективности различных антидепрессантов **при депрессии с коморбидными нарушениями.** Препараты, которые признаны наиболее целесообразными для назначения и одобрены FDA см. в **табл. 7.6**.

Таблица 7.6. Эффективность антидепрессантов при депрессии с коморбидными нарушениями*

Коморбидные расстройства	Эффективные антидепрессанты
ПР	Пароксетин Сертралин
Генерализованное тревожное расстройство	Пароксетин Венлафаксин
ОКР	Кломипрамин Флуоксетин Флувоксамин Сертралин
Социальная фобия	Пароксетин
Булимия	Флуоксетин
Предменструальное дисфорическое расстройство	Флуоксетин
Посттрессовое расстройство	Сертралин
Алгические нарушения	Дулоксетин

* – уровень доказательности А.

Для успешного применения антидепрессантов требуется соблюдение ряда условий, а именно:

- выбор препарата с учетом клинических показателей (диагностическая рубрика, синдромологическая структура и т. д.) и приемлемым для данного пациента спектром побочных явлений терапии;
- назначение адекватной дозы препарата **(табл. 7.7)**;
- адекватный по длительности курс лечения.

В современных руководствах применение антидепрессантов рассматривается в качестве базовой терапии при депрессии среднетяжелой и тяжелой степени или при неглубоких депрессиях, носящих затяжной характер (более 2 лет). В последнем случае доказано их преимущество в сравнении с психотерапией. При легкой депрессии использование препаратов ограничивают рекуррентным вариантом расстройства с умеренными и тяжелыми эпизодами в анамнезе, а также при коморбидности с соматической и другой психической патологией. Для большинства пациентов эффективность антидепрессантов сопоставима между группами препаратов и в их пределах; доли респондеров в клинических исследованиях варьируют от 50 до 75%. В качестве препаратов первой линии при лечении депрессии используют СИОЗС ввиду наиболее благоприятного соотношения «риск–польза», хорошей переносимости и безопасности при передозировке. Препараты других групп (ТА, СИОЗСН и т. д.) должны оставаться в резерве (вторая линия) для ситуаций, когда лечение средствами первой линии оказалось неэффективным. Замена антидепрессанта (как в пределах группы СИОЗС, так и препаратов других групп) признается адекватной стратегией.

Терапию любым антидепрессантом следует проводить не менее 4–6 нед. Больные с первым эпизодом депрессии без психотических симптомов должны получать антидепрессанты в полной дозе в течение 6–9 мес после полной ремиссии симптомов. При втором эпизоде депрессии больные должны получать поддерживающую терапию в течение 1–2 лет, а с более чем двумя эпизодами депрессии — 2 года и более или даже пожизненно. Индивидуальная длительность лечения при этом зависит от факторов риска рецидивов и предпочтений пациента.

Таблица 7.7. Дозы антидепрессантов, зарегистрированных для применения в России

ЛС	Начальная доза	Диапазон используемых доз
ТА		
Амитриптилин	25 мг/сут внутрь, 60 мг/сут внутримышечно, 12,5 мг/сут — при хронических болях неврогенного характера, ночном энурезе у детей старше 6 лет	12,5–300 мг/сут, внутрь и внутримышечно
Доксепин	1 таблетка 2 раза/сут	2–6 таблеток/сут
Флуоксетин	[illegible] мг/сут при комбинированном внутримышечном и пероральном введении	75–250 мг/сут, поддерживающая доза 25–150 мг/сут
Кломипрамин	75 мг/сут внутрь, 25 мг/сут внутримышечно, 50 мг/сут внутривенно; 10 мг/сут — при хронических болях, у детей, пожилых больных	10–250 мг/сут внутрь, внутримышечно, внутривенно
Пипофезин	50 мг/сут	50–400 мг/сут, поддерживающая доза 25–75 мг/сут
СИОЗС		
Флуоксетин	20 мг/сут	20–80 мг/сут
Флувоксамин	50 мг/сут	50–300 мг/сут
Сертралин	25 мг/сут	25–200 мг/сут
Пароксетин	10 мг/сут	10–60 мг/сут
Циталопрам	20 мг/сут	20–40 мг/сут
Эсциталопрам	5 мг/сут	5–20 мг/сут
СИОЗСН		
Венлафаксин	75 мг/сут	75–375 мг/сут
Дулоксетин	60 мг/сут	60–120 мг/сут
Милнаципран	100 мг/сут	100–200 мг/сут
Обратимые ИМАО		
Пирлиндол	50 мг/сут	50–400 мг/сут
Моклобемид	300 мг/сут	300–600 мг/сут
Активаторы обратного захвата серотонина		
Тианептин	37,5 мг/сут для больных старше 70 лет; 25 мг/сут при почечной недостаточности	37,5 мг/сут для больных старше 70 лет; 25 мг/сут при почечной недостаточности
Антидепрессанты с рецепторным механизмом действия		
Миансерин	30 мг/сут	30–90 мг/сут
Миртазапин	15 мг/сут	15–45 мг/сут
Агомелатин	25 мг/сут	25–50 мг/сут
Антидепрессанты смешанного механизма действия		
Тразодон	50 мг/сут	50–600 мг/сут

Особенности применения антидепрессантов при различных психопатологических состояниях

Поддерживающая терапия в случае рекуррентного депрессивного расстройства должна составлять для респондеров не менее 6 мес. Риск рецидива спустя 6–8 мес особенно высок у больных с длительным течением эпизода, при сохраняющейся резидуальной симптоматике или большого числа депрессивных эпизодов в анамнезе (три и более), а также если первый эпизод депрессии развился в позднем возрасте. Оптимальная продолжительность лечения таких пациентов должна измеряться годами (минимум 5 лет). Для эффективной профилактики требуется как назначение полноценных доз, так и выбор антидепрессанта, поскольку, например, СИОЗС сохраняют свою эффективность от 6–12 мес. Существуют больные, у которых со временем лечебный

эффект данной группы препаратов истощается. При атипичной депрессии обратимые ИМАО и СИОЗС превосходят ТА по эффективности. Так как эти пациенты нуждаются в длительной терапии, предпочтение должно отдаваться препаратам СИОЗС, как более безопасным и удобным в применении. В свою очередь БАР антидепрессанты не рекомендованы, как для монотерапии депрессии, так и в качестве средств для постоянного приема при проведении вторичной профилактики. Препараты первой линии в этом случае — нормотимики. При развитии депрессии антидепрессанты должны назначаться только на максимально возможно короткий период, необходимый для купирования этого состояния.

Депрессия с психотическими симптомами — эффективно комбинированное лечение антидепрессантами и антипсихотиками, а не препаратами одного из этих классов. Наилучшие результаты при тяжелых (включая психотические) депрессиях наблюдают при использовании ТА или мапротилина. Следует избегать комбинации низкопотентных нейролептиков (например, тиоридазина, или хлорпромазина) с ТА, ввиду риска дополнительного антихолинергического воздействия и развития ортостатической гипотензии. Предпочтение в терапии этих расстройств, по мнению авторов, следует отдавать комбинации антипсихотиков с СИОЗС. Учитывая тяжесть состояния и высокий суицидальный риск, депрессия с психотическими симптомами требует длительной поддерживающей терапии антидепрессантом. При достижении терапевтического эффекта желательна отмена нейролептического препарата. СИОЗС и ТА имеют достаточно высокую эффективность при дистимическом расстройстве. Однако, учитывая необходимость длительной поддерживающей терапии, желательно назначение СИОЗС как препаратов, более безопасных и имеющих лучший профиль переносимости.

ПР — эффективны ТА, СИОЗС и обратимые ИМАО. С учетом профиля побочных эффектов и лекарственных взаимодействий предпочтение должно отдаваться СИОЗС; обратимые ИМАО рассматривают в качестве средства резерва у пациентов, резистентных к терапии. В начале применения как ТА, так и СИОЗС возможно усиление тревоги. В связи с этим лечение следует начинать с минимальных суточных доз (например, сертралин 25 мг/сут, пароксетин 10 мг/сут, флуоксетин 10 мг/сут). После адаптации к препарату рекомендовано использование высоких доз (пароксетин 40–60 мг/сут.) В России для лечения ПР разрешено применение имипрамина, кломипрамина, сертралина, пароксетина, циталопрама и эсциталопрама.

ОКР — контролируемыми исследованиями и большим клиническим опытом была подтверждена эффективность кломипрамина, флуоксетина, флувоксамина и сертралина. Также существуют данные о позитивном антиобсессивном влиянии других препаратов, включая ТА (например, имипрамин, амитриптилин), обратимые ИМАО и высокопотентные бензодиазепины. Имеются сведения об эффективности обратимых ИМАО при ОКР, осложненном паническими атаками, социальной фобией и тяжелым генерализованным тревожным расстройством. При лечении ОКР отмечается достаточно медленная редукция психопатологической симптоматики; минимальный курс лечения составляет 12 нед. Рекомендованные эффективные дозы кломипрамина составляют 150–250 мг/сут. СИОЗС применяют в более высоких дозах, чем при лечении депрессивного расстройства. Флуоксетин может назначаться в дозе до 80 мг/сут, пароксетин — до 60 мг/сут. В России для лечения ОКР разрешены кломипрамин, флуоксетин, флувоксамин, сертралин, пароксетин, циталопрам.

ПТСР — эффективны СИОЗС, в частности сертралин. В литературе отмечены также случаи с положительными результатами при использовании ИМАО. Установлена эффективность СИОЗС также при социальном тревожном расстройстве. Препаратом, получившим разрешение на клиническое применение в России по этому показанию, является пароксетин.

По результатам сравнительных исследований терапия СИОЗС выявила более низкую эффективность по сравнению с обратимыми ИМАО (моклобемидом). При ПТСР, плохо поддающемся терапии, предлагают использовать СИОЗС в комбинации с клоназепамом. Из числа ТА эффективность при терапии ПТСР установлена у кломипрамина.

Расстройства пищевого поведения — СИОЗС (наиболее изучен флуоксетин), ТА и ИМАО обладают терапевтической активностью при частых перееданиях, искусственно вызываемых рвотах, сверхценном отношении к еде и т.д. При лечении булимии требуется назначение более высоких доз препаратов по сравнению с используемыми обычно при депрессии. В России рекомендован к применению флуоксетин.

Хронические болевые синдромы — целесообразно использовать препараты из групп ТА (амитриптилин, кломипрамин) и СИОЗСН (дулоксетина, венлафаксина), особенно при нейропатических болях (например, диабетической нейропатии, постгерпетической невралгии или невралгии тройничного нерва). Получены предварительные данные о наличии антиалгического действия у миртазапина и тразодона.

Переносимость и побочные эффекты

Побочные эффекты ТА

Центральные антихолинергические эффекты ТА могут приводить к появлению делириозных состояний и эпилептических припадков, причем симптомы делирия могут быть ошибочно приняты за ухудшение течения депрессивного расстройства, особенно при психотической депрессии. Эти побочные эффекты дозозависимы, например, при терапии амитриптилином вероятность развития делирия повышается при его концентрации в крови 300 нг/мл и является весьма вероятной при концентрации выше 450 нг/мл. Сопутствующая деменция может повышать риск развития делирия. Для снижения риска необходимо избегать использования неоправданно высоких доз ТА. Желательно определять концентрацию препарата в сыворотке крови и в первую очередь у больных преклонного возраста, пациентов с деменцией и эпилептическими припадками в анамнезе. Внутримышечное и внутривенное введение физостигмина может прерывать или уменьшать выраженность симптомов делирия.

Периферические холиноблокирующие эффекты ТА — сухость во рту, мидриаз, нечеткое ночное зрение, повышение внутриглазного давления (с риском развития острых приступов закрытоугольной глаукомы), нарушение аккомодации, тахикардия, запоры (вплоть до паралитической кишечной непроходимости) и задержка мочеиспускания. Эти антихолинергические эффекты, как правило, неприятны, но не опасны, однако при некоторых обстоятельствах могут быть весьма серьезными. К примеру, острый приступ закрытоугольной глаукомы иногда сопровождается сильной болью. Задержка мочи может приводить к повреждениям мочевого пузыря, а запоры могут прогрессировать вплоть до развития кишечной непроходимости (описаны редкие случаи паралитической кишечной непроходимости). В этом случае прием препарата должен быть прекращен. Для купирования побочных эффектов может быть рекомендован бетанехол в дозе 25 мг 3–4 раза/сут при задержке мочеиспускания, регулярный прием мягких слабительных средств при запорах.

Тяжелый холинолитический синдром может развиться у больных преклонного возраста при высокой концентрации ТА в крови и при их сочетании с нейролептиками (особенно тиоридазином), антипаркинсоническими или антигистаминными препаратами и снотворными средствами. В этом случае ухудшается психическое состояние пациента; могут возникать агитация, двигательное беспокойство, спутанность сознания, нарушение кратковременной памяти, дизартрия, миоклонии. Данное состояние может прогрессировать вплоть до развития галлюцинаций.

делирия и судорожных припадков. К системным признакам этого синдрома относятся тахикардия, мидриаз в сочетании с вялой реакцией зрачков на свет, нарушения зрения, сухость кожных покровов и слизистых оболочек, лихорадка, приглушение или отсутствие кишечных шумов, задержка мочи. В этом случае прием антидепрессанта немедленно прекращают.

Ортостатическая гипотензия является наиболее частой причиной прерывания терапии ТА. Ее развитие наиболее вероятно у пожилых пациентов и особенно опасно за счет значительного повышения риска падений, повреждений опорно-двигательного аппарата (в том числе переломов шейки бедра), травм головы. Часто ортостатическая гипотензия развивается при относительно низкой концентрации препарата в крови.

Кардиотоксические эффекты ТА — синусовая тахикардия, суправентрикулярная тахиаритмия, вентрикулярная (желудочковая) тахикардия и фибрилляция, удлинение интервалов *P–R*, *Q–T* и комплекса *QRS*, блокада ветвей пучка Гиса, атриовентрикулярные блокады. Тахикардия является общим побочным эффектом для всех ТА, независимо от выраженности антихолинергических эффектов у того или другого препарата. Частота пульса в положении лежа может увеличиваться на 8–10 ударов в минуту. Хотя такое учащение пульса может хорошо переноситься пациентом, для пожилых больных оно крайне нежелательно. Тахикардию чаще наблюдают у молодых пациентов, более чувствительных к симпатомиметическим эффектам ТА, и это наиболее частая причина прерывания терапии в данной возрастной группе. Для купирования тахикардии рекомендовано назначение пропранолола, дозы которого требуют индивидуального подбора во избежание риска развития гипотензии.

Метаболические нарушения на фоне приема ТА. Легкое повышение уровня печеночных ферментов может наблюдаться от нескольких дней до недель и не влечь за собой негативных последствий. Однако возможно очень быстрое развитие острого гепатита, при котором уровень печеночных ферментов, в частности аспартатаминотрансферазы (АСТ) может повышаться почти в 20 раз. Значительное повышение концентрации печеночных энзимов может предшествовать возникновению клинических проявлений. В этом случае терапия ТА должна быть прекращена. Также их использование нередко сопровождается значительным увеличением веса. Более подробное описание метаболических расстройств, возникающих в процессе психофармакотерапии, и методов их коррекции приведено в специальной главе руководства.

Сексуальная дисфункция — потенциальная проблема не только при назначении ТА, но и антидепрессантов из других групп (СИОЗС, ИМАО). В литературе приведены отдельные сообщения о том, что тразодон может улучшать сексуальную функцию как у мужчин, так и у женщин. Однако иногда его прием может вызывать развитие тяжелого приапизма, о чем врач обязан предупреждать мужчин, принимающих тразодон.

Побочные явления СИОЗС

Антидепрессанты из группы СИОЗС обладают минимально выраженными побочными эффектами. Они не оказывают заметного холинолитического и седативного действия, лишены адренолитической активности и кардиотоксических свойств, присущих ТА. Побочные эффекты, возникающие при лечении этими препаратами, в основном связаны с серотонинергической гиперактивностью и обнаруживаются редко. С возбуждением серотониновых рецепторов в периферических тканях связаны желудочно-кишечные расстройства (диспептические явления, сухость во рту, потеря аппетита, диарея). Нарушения со стороны половой сферы характеризуются в основном задержкой эякуляции у мужчин и аноргазмией у женщин. Возбуждение серотониновых рецепторов в центральной и периферической нервной системе может приводить к тремору, дизартрии, гиперрефлексии, нарушению координации движений, акатизии, головной боли. Предполагается, что развитие тошноты и рвоты может быть обусловлено

стимуляцией серотониновых рецепторов в области рвотного центра. Серотонинергические антидепрессанты за счет стимулирующего компонента действия могут приводить к появлению тревоги, ажитации, бессонницы, вызывать инверсию аффекта с развитием маниакального состояния. В некоторых случаях (чаще при применении флувоксамина и пароксетина) возможно появление повышенной сонливости. Сравнительная характеристика побочных эффектов СИОЗС **см. табл. 7.8**.

Из числа побочных эффектов терапии СИОЗС, кроме вошедших в таблицу, приводятся данные о возможности появления апатии, что может ошибочно расцениваться как рецидив депрессии. Появление апатии при отсутствии других признаков депрессии: необходимо снизить дозу препарата, либо заменить его на средства с норадренергической или дофаминергической активностью.

Злокачественный серотониновый синдром — самое опасное осложнение терапии антидепрессантами этой группы. Основные симптомы: ажитация, изменения психического состояния в виде спутанности или гипомании, миоклонические судороги, гиперрефлексия, потливость, дрожь в теле, тремор, диарея, нарушения координации, лихорадка.

Начальные проявления серотонинового синдрома затрагивают главным образом желудочно-кишечную и нервную системы организма. Сначала возникают схваткообразные боли в животе, метеоризм, жидкий стул, тошнота, реже рвота и другие диспептические явления. Неврологические симптомы: экстрапирамидная

Таблица 7.8. Побочные эффекты терапии селективными ингибиторами обратного захвата серотонина

Побочные эффекты	Флувоксамин	Флуоксетин	Пароксетин	Циталопрам	Сертралин
Тошнота	+++	+++	+++	+++	+++
Диарея	+	++	+	+	+++
Снижение аппетита	+/0	+++	+/0	+/0	+
Запор	+	(+)	++	++	(+)
Бессонница	++	+++	++	+++	++/+
Сонливость	+++	++	+++	++/+	++/+
Раздражительность	++	++	(+)	(+)	+
Тревога	+	++	(+)	(+)	(+)
Мания	(+)	++	+	(+)	(+)
Нарушения половой функции	(+)	+++	+++	++	+++/+
Головная боль	++	++	+	+++	+++/+
Тремор	++	++	+++	+++	++/(+)
Гипергидроз	+	++	+++	+++	++
Сухость во рту	++	++	++/(+)	+++	++
Кожная сыпь	(+)	++	(+)	(+)	(+)
Аллергические реакции	(+)/0	(+)	(+)	(+)	(+)/0
Экстрапирамидные расстройства	(+)	(+)	+	(+)	+
Гипонатриемия	(+)	+	+	(+)	+
Отеки	(+)	(+)	+	(+)	(+)
Судорожный синдром	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)/0

+++ — часто встречающийся, 15% и более побочный эффект; ++ — редко встречающийся, 2–7% побочный эффект; + — очень редко встречающийся, менее 2% побочный эффект; (+) — возможный, но крайне редко встречающийся побочный эффект; 0 — побочного действия не обнаружено.

симптоматика (тремор, дизартрия, несидчивость, мышечный гипертонус), гиперрефлексия и миоклонические подергивания, которые обычно начинаются со ступней и распространяются по всему телу. Могут возникать двигательные расстройства в виде атаксии (выявляются с помощью проб). Хотя серотонинергические антидепрессанты практически не влияют на сердечно-сосудистую систему и даже способны замедлять сердечный ритм, при развитии серотонинового синдрома часто наблюдают тахикардию и повышение АД.

При усугублении общего состояния у многих больных развивается маниакальноподобное состояние со скачкой идей, ускоренной смазанной речью, нарушением сна, гиперактивностью, а иногда со спутанностью сознания и симптомами дезориентировки. Заключительная стадия серотонинового синдрома очень напоминает картину злокачественного нейролептического синдрома: резко повышается температура тела, появляются профузный пот, маскообразное лицо, сальность кожных покровов. Смерть наступает от острых сердечно-сосудистых нарушений. Такое злокачественное течение бывает крайне редко (описаны отдельные случаи при сочетании применения СИОЗС с ИМАО), однако характерные желудочно-кишечные и неврологические расстройства достаточно часто встречаются при сочетанной терапии серотонинергическими препаратами, а в комбинации с ИМАО, по некоторым данным, — почти у половины больных.

Ведение пациентов с серотониновым синдромом требует немедленной отмены серотонинергических средств, промывания желудка, энтеросорбции и других мер детоксикации. Также проводят мероприятия по поддержанию витальных функций (коррекция гемодинамики, дыхания, судорожного синдрома), уменьшению ажитации (назначение бензодиазепинов) и купированию психомоторного возбуждения. Необходим контроль над гипертермией и, в тяжелых случаях, назначение 5-HT_{2a} антагонистов. Даже за легкими пациентами необходимо наблюдение, так как возможно внезапное ухудшение состояния.

В более тяжелых случаях рекомендуют неспецифические антагонисты серотониновых рецепторов: метисергид, ципрогептадин, а также β-адреноблокатор пропранолол (блокатор 5-HT_{1a}-рецепторов). Для лечения взрослых применяют ципрогептадин в дозе 12–32 мг/сут. Начальная доза ципрогептадина составляет 12 мг с последующим увеличением ее на 2 мг каждые 2 ч при персистенции симптомов. Эффективным может быть и назначение атипичных антипсихотических средств, обладающих антагонизмом по отношению к 5-HT_{2a}-рецепторам. Необходима также энергичная дезинтоксикационная терапия и другие мероприятия, направленные на поддержание гомеостаза, коррекцию нарушений тканевого дыхания, электролитных нарушений и другие мероприятия. Пациенты с гипертермией выше 41,1 °С нуждаются в немедленной седации, назначении недеполяризующих миорелаксантов (для снижения чрезмерной теплопродукции, возникающей вследствие сокращения скелетных мышц) и последующей интубации с искусственной вентиляцией легких. Миорелаксация снижает летальность пациентов не только благодаря уменьшению гипертермии, но и вследствие снижения синтеза лактата, который приводит к метаболическому ацидозу. Миорелаксация предупреждает такие опасные осложнения патологической спастичности мышц, как рабдомиолиз с развитием аритмий вследствие гиперкалиемии, а также синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания и тяжелые нарушения на уровне тканевой микроциркуляции. Использование нестероидных противовоспалительных средств малоэффективно, так как развитие гипертермии у пациентов с серотониновым синдромом не связано с нарушением работы центра терморегуляции в гипоталамусе, как это бывает при интоксикационном синдроме.

Назначение бензодиазепинов (например, хлорпромазин 50–100 мг в/м) служит основным лечебным мероприятием при серотониновом синдроме, независимо от степени его тяжести.

Побочные эффекты ингибиторов моноаминоксидазы

ИМАО вызывают дезаминирование β-фенилэтиламина, дофамина, тирамина, поступающих в организм с пищей. Нарушение дезаминирования тирамина неселективными необратимыми ИМАО приводит к возникновению тираминового синдрома, проявляющегося развитием гипертонического криза при употреблении пищевых продуктов, богатых тирамином (сыр, сливки, копчености, бобовые, пиво, кофе, красные вина, дрожжи, шоколад, говяжья и куриная печень и др.). Высок риск развития серотонинового синдрома при сочетании ИМАО с другими антидепрессантами, повышающими уровень серотонина, — СИОЗС, ТА, специфическими серотонинергическими антидепрессантами. Среди побочных эффектов обратимых ИМАО необходимо отметить сухость во рту, тахикардию, диспептические явления; в редких случаях могут возникнуть головокружение, головная боль, тревога, беспокойство и кожные аллергические реакции, холинолитические эффекты (сонливость, седация). Лечение пирлиндолом, как правило, не сопровождается развитием клинически значимых нежелательных эффектов или они очень редки, особенно в сравнении с трициклическими антидепрессантами и необратимыми ИМАО. Применение ИМАО в ряде случаев приводит к появлению артериальной гипертензии. Для таких пациентов показана терапия β-блокаторами.

Противопоказания и предостережения

Клинический опыт, подтвердивший выраженность и потенциальную опасность побочных эффектов необратимых ИМАО (гепатотоксичность, потенцирование прессорных эффектов тирамина), связанных с длительным, усиливающимся по мере приема или необратимым угнетением ферментативной активности, привел к отказу от широкого применения средств этого ряда. При использовании обратимых ИМАО из рациона исключают ряд продуктов, богатых тирамином (сыр, сливки, копчености, бобовые, пиво, кофе, красные вина, дрожжи, шоколад, говяжья и куриная печень и др.), так как при их сочетании возникает тираминовый синдром. Ограничения в диете тираминсодержащих продуктов при использовании обратимых ИМАО не столь строгие, но зависят от дозы препарата. Так, при применении моклобемида в дозах свыше 900 мг/сут риск взаимодействий с тирамином становится клинически значимым.

Препараты группы ТА обладают антиаритмическим эффектом I типа и могут хорошо переноситься больными при отсутствии задержки сердечной проводимости. Более того, их прием может давать положительный эффект при желудочковых экстрасистолиях. Однако следует избегать использования ТА и родственных им антидепрессантов у пациентов с бифасцикулярной блокадой, блокадой левой ветви пучка Гиса и удлиненным интервалом $Q–T$ (ТА абсолютно противопоказаны при интервале $Q–T$ более 450 мс). При повышении концентрации препаратов этой группы в плазме крови нарастают явления кардиотоксичности. Хотя ТА не вызывают ухудшения сердечной сократимости и снижения сердечного выброса, однако, предполагается, что после перенесенного инфаркта миокарда, они могут повышать риск внезапной смерти. По этой причине решение о длительной терапии этими антидепрессантами у пациентов с ишемической болезнью сердца принимают крайне осторожно.

Препараты из группы ТА относительно противопоказаны при закрытоугольной глаукоме, так как благодаря своему антихолинергическому действию могут спровоцировать острый приступ, сопровождающийся сильной болью. Но их можно применять на фоне терапии пилокарпином, а также после проведения иридэктомии. Открытоугольная глаукома не противопоказание для назначения ТА. Также, в связи с периферическим холиноблокирующим действием, ТА противопоказаны при аденоме предстательной железы.

В связи с часто встречающимся гипотензивным эффектом при использовании

антидепрессантов, все пациенты вначале лечения должны быть предупреждены о необходимости медленно подниматься из положения лежа или сидя, особенно по утрам. Если пациент в процессе терапии жалуется на головокружения, синкопальные состояния или кратковременные потери сознания, то следует не ограничиваться проведением однократной ортостатической пробы, а предусмотреть регулярный контроль гемодинамических данных, совместную курацию с врачами других специальностей, в первую очередь с врачами общей практики.

Как перед началом терапии антидепрессантами, так и после, обязательно должна проводиться оценка риска суицида. Суицидальные мысли и намерения могут долго не исчезать в процессе терапии и дополнительно провоцироваться побочными эффектами и различными жизненными ситуациями, еще до развития полноценного терапевтического эффекта. Меры по предупреждению суицида должны включать коррекцию побочных эффектов, частый контроль состояния и, при необходимости, отмену начатого лечения или госпитализацию.

ТА и родственные им по химической структуре антидепрессанты (мапротилин и амоксапин), а также ИМАО обладают узким терапевтическим индексом, что повышает риск летальности при их передозировке в отличие от СИОЗС.

Прием антидепрессивных препаратов нередко сопровождается нарушениями в сексуальной сфере больного. Врачу необходимо серьезно отнестись к этим нарушениям и объяснить пациенту, какие из них возникли вследствие существующего у больного психического расстройства (например, снижение потенции, аноргазмия при депрессии), а какие действительно обусловлены приемом ЛС. В качестве мер, нивелирующих подобные нарушения, связанные с приемом препарата, следует рассмотреть возможность снижения дозы или полной его отмены с назначением другого антидепрессанта.

Внезапное прекращение приема препаратов может привести к возникновению симптомов отмены, которые были описаны для всех типов антидепрессантов (ТА, СИОЗС и ИМАО). Эти симптомы — возбуждение, нарушение сна, повышенная потливость, неприятные гастроинтестинальные ощущения и головная боль — могут сохраняться до 2 нед. Такая симптоматика увеличивает риск раннего рецидива и может негативно влиять на комплаентность (доверие пациента к врачу и готовность выполнять все его рекомендации). Внезапное прекращение лечения ТА может привести к возникновению холинергического синдрома у восприимчивых больных, особенно у пожилых и пациентов с неврологической симптоматикой.

Взаимодействия

Высокий риск развития серотонинового синдрома возникает при сочетании ингибиторов МАО с другими антидепрессантами, повышающими уровень серотонина, в частности СИОЗС, ТА, СИОЗСН. Для предотвращения развития тяжелых нежелательных явлений необходимо соблюдать интервал при назначении серотонинергических препаратов, который зависит от времени полувыведения используемых препаратов, но не менее 2 нед до и после назначения необратимых ИМАО. При использовании ИМАО после флуоксетина свободный от приема препаратов интервал увеличивают до 4 нед. При назначении серотонинергических препаратов после обратимого ИМАО моклобемида он может быть сокращен до 3 сут.

Угнетая активность МАО печени и других ферментов, в том числе гистаминазы, ИМАО замедляют биотрансформацию многих лекарственных соединений: ксенобиотиков, неингаляционных наркозных средств, наркотических анальгетиков, нейролептиков, барбитуратов и др. Такое замедление распада препаратов приводит к пролонгации и усилению их действия (анестезирующего, наркотического, болеутоляющего). Ингибиторы МАО являются также антагонистами резерпина (даже извращают его эффект).

ТА имеют большое число существенных фармакодинамических и фармакокинетических взаимодействий с другими препаратами. Они могут блокировать захват гуанетидина (симпатолитика, применяемого для лечения артериальной гипертензии) и, таким образом, мешать развитию его терапевтического эффекта. Кроме того, эти средства, обладая хинидиноподобными свойствами, усиливают действие на сердечную проводимость собственно хинидина, применяемого в качестве антиаритмического средства. Причем сам хинидин, являясь потенциальным ингибитором печеночных ферментов (в частности, изоэнзима CYP 2D6 цитохрома P450), может вызывать рост концентраций ТА в крови и, таким образом, усиливать побочные эффекты этих антидепрессантов. Помимо хинидина похожим образом на фармакокинетику ТА влияют некоторые СИОЗС (флуоксетин, пароксетин и сертралин) и бупропион. Минимальное действие на систему CYP 2D6, в свою очередь, оказывают венлафаксин, нефазодон, миртазапин и циталопрам. Повышение уровня ТА в крови также отмечают при приеме глюкокортикоидов, оральных контрацептивов, салицилатов, тиреоидных гормонов и др.

Установлены потенциальные взаимодействия антидепрессантов и антипсихотических препаратов. Хлорпромазин и перфеназин, ингибируя систему CYP 2D6, повышают концентрацию антидепрессантов в плазме крови, прежде всего ТА, и в меньшей степени СИОЗС. Низкопотентные нейролептики усиливают гипотонию при приеме ТА, тем самым ухудшая их переносимость. Прием тиоридазина повышает кардиотоксический и холинолитический эффекты антидепрессантов трициклической структуры.

Барбитураты и карбамазепин, напротив, являются индукторами метаболизма антидепрессантов, прежде всего ТА, и таким образом, снижают концентрацию этих средств в плазме крови, а следовательно, и их клиническую эффективность. Никотин, воздействуя на изоэнзим CYP 1A2, может влиять на метаболизм третичных ТА, снижая их концентрацию, в меньшей степени затрагивая вторичные ТА (дезипрамин*). Алкоголь может влиять на метаболизм ТА различным образом. При однократном приеме большого количества алкоголя отмечается уменьшение эффекта первого прохождения ТА через печень и, таким образом, происходит рост их концентраций в крови, что может приводить к передозировке. В целом алкоголь, так же как антигистаминные, антипсихотические, седативные средства, усиливает седативный эффект ТА. Однако при длительном хроническом злоупотреблении алкоголь выступает в качестве индуктора печеночных ферментов и может снижать концентрации ТА в крови.

Усиление гипотонии возможно при комбинации ТА с α-метилдопой, β-адреноблокаторами, клонидином и диуретиками. Усугубляют холинолитический эффект антигистаминные и антипаркинсонические средства, гастроинтестинальные спазмолитики и антидиарейные препараты.

Наиболее неблагоприятные лекарственные взаимодействия с СИОЗС: сердечные гликозиды (дигоксин), β-адреноблокторы (пропроналол), антикоагулянты непрямого действия (варфарин), прокинетики (ципразид), антигистаминные средства (терфенадин, астемизол). Не рекомендуют одновременное назначение двух препаратов из группы СИОЗС, сочетание ингибиторов обратного захвата серотонина и ИМАО (как селективных, так и неселективных), кломипрамина, селегилина, буспирона, препаратов лития, трамадола, карбамазепина и триптофана.

Высокий уровень связывания СИОЗС с протеинами мало влияет на взаимодействие ЛС, так как даже если другой препарат вытесняется с белка-переносчика результатом является лишь метаболизация возросшего количества свободного препарата.

Препараты из группы ИМАО следует с осторожностью назначать больным с артериальной гипертензией. Все ингибиторы МАО противопоказаны при воспалительных заболеваниях печени

Список литературы

1. Аведисова А.С. Современная классификация антидепрессантов: возможности повышения эффективности и безопасности // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2000. — Т. 2. — № 1. — С. 6–11.
2. Арана Дж., Розенбаум Дж. Фармакотерапия психических расстройств / Под ред. С.Н. Мосолова. — М.: БИНОМ, 2004. — 416 с.
3. Государственный реестр лекарственных средств. — Электронный ресурс: grls.rosminzdrav.ru.
4. Крылов В.И. Антидепрессанты в общемедицинской практике. Эффективность и безопасность терапии // ФАРМиндекс-Практик. — 2003. — Вып. 5. — С. 22–32.
5. Мазо Г.Э., Незнанов Н.Г. Терапевтически резистентные депрессии. — СПб.: Береста, 2012. — 448 с.
6. Машковский М.Д. Лекарственные средства. — М.: Новая волна, 2002. — Т. 1. — 540 с.
7. Мосолов С.Н. Основы психофармакотерапии. — М.: Восток, 1996. — 217 с.
8. Мосолов С.П. Современные антидепрессанты: механизмы действия и клиническое применение // Фарматека. — 2003. — Т. 67. — № 4. — С. 27–34.
9. Мосолов С.Н. Клиническое применение современных антидепрессантов. — СПб: МИА, 1995. — 568 с.
10. Психиатрия: национальное руководство / Под ред. Т.Б. Дмитриевой, В.Н. Краснова, Н.Г. Незнанова и др. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 1000 с.
11. Романов Д.В. Алгоритмы дифференцированной терапии депрессий с применением современных антидепрессантов // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2012. — № 2. — С. 56–60.
12. Смулевич А.Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях. — М.: Медицинское информационное агентство, 2007. — 431 с.
13. Справочное руководство по психофармакологическим и противоэпилептическим препаратам, разрешенным к применению в России / Под ред. С.Н. Мосолова. — М.: БИНОМ, 2004. — 304 с.
14. Фармакотерапия в неврологии и психиатрии / Под ред. С.Д. Энна и Дж.Т. Койла. — М.: Медицинское информационное агентство, 2007. — 800 с.
15. Attal N., Cruccu G, Haanpaa M. et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain // Eur.J. Neurol. — 2006. — Iss. 13. — P. 1153–1169.
16. Bacaltchuk J., Hay P.P. J. Antidepressants versus placebo for people with bulimia nervosa // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2003. — Iss. 4. — Art.N.CD003391.—DOI: 10.1002/14651858. CD003391.
17. CANMAT (Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments).. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. V. Complementary and alternative medicine treatments // J. Affect. Dis. — 2009. — Vol. 1. — P. 26–45.
18. Cipriani A., Koesters M., Furukawa T.A. et al. Duloxetine versus other anti-depressive agents for depression // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2012. — Iss. 10. — Art.N. CD006533. — DOI: 10.1002/14651858. CD006533.pub2.
19. Cipriani A., La Ferla T., Furukawa T.A. et al. Sertraline versus other antidepressive agents for depression // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2010. — Iss. 4. — Art.N. CD006117. — DOI: 10.1002/14651858. CD006117.pub4.
20. Cipriani A., Purgato M., Furukawa T.A. et al. Citalopram versus other antidepressive agents for depression // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2012. — Iss. 7. — Art.N. CD006534. — DOI: 10.1002/14651858. CD006534.pub2.
21. Cipriani A., Santilli C., Furukawa T.A. et al. Escitalopram versus other antidepressive agents for depression // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2009. — Iss. 2. — Art.N. CD006532. — DOI: 10.1002/14651858. CD006532.pub2.
22. Cipriani A., Furukawa T.A., Salanti G. et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new generation antidepressants. A multiple-treatments meta-analysis // Lancet. — 2009. — Vol. 373. — Iss. 9665 — P. 746–758.

23. Cipriani A., Brambilla P., Furukawa T.A. et al. Fluoxetin eversusother types of pharmacotherapy for depression // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2005. — Iss. 4. — Art.N. CD004185. — DOI: 10.1002/14651858. CD004185.pub2.
24. Guaiana G., Barbui C., Hotopf M. Amitriptyline for depression // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2007. — Iss. 3. — Art.N. CD004186. — DOI: 10.1002/14651858. CD004186.pub2.
25. Hoffbrand S.E., Howard L., Crawley H. Antidepressant treatment for postnatal depression // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2001. — Iss. 2. — Art.N. CD002018. — DOI: 10.1002/14651858. CD002018.
26. Kapczinski F.F. K., Silva de Lima M., dos Santos Souza JJSS. et al. Antidepressants for generalized anxiety disorder // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2003. — Iss. 2. — Art.N. CD003592. — DOI: 10.1002/14651858. CD003592.
27. Lapin I.P., Oxenkrug G.F. Intensification of the central serotonergic processes as a possible determinant of the thymoleptic effect // Lancet. — 1969. — Vol. 1. — P. 132–136.
28. Linde K., Berner M.M., Kriston L. St John's wort for major depression //— Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2008. — Iss. 4. — Art.N. CD000448. — DOI: 10.1002/14651858. CD000448.pub3.
29. Omori I.M., Watanabe N., Nakagawa A. et al. Fluvoxamine versus other antidepressive agents for depression //— Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2010. — Iss. 3. — Art.N. CD006114. DOI: 10.1002/14651858. CD006114.pub2.
30. Sadock B.J., Sadock V.A. Kaplan G.I. Sadock's comprehensive textbook of psychiatry, 8th ed. — Lippincott Williams & Wilkins Publishers: Philadelphia, Baltimore, New York, London, Buenos Aires, Hong Kong, Sydney, Tokyo, 2005. — Vol. 1 — P. 1–2054; Vol. 2. — P. 2055–4064.
31. Silva de Lima M., Hotopf M. Pharmacotherapy for dysthymia // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2003. — Iss. 3. — Art.N. CD004047. — DOI: 10.1002/14651858. CD004047.
32. Soomro G.M., Altman D.G., Rajagopal S. et al. Selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) versus placebo for obsessive compulsive disorder (OCD) // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2008. — Iss. 1. — Art.N. CD001765. — DOI: 10.1002/14651858. CD001765.pub3.
33. Stein D.J., Ipser J.C., Seedat S. Pharmacotherapy for post traumatic stress disorder (PTSD) // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2006. — Iss. 1. — Art.N. CD002795. — DOI: 10.1002/14651858. CD002795.pub2.
34. Stein D.J., Ipser J.C., van Balkom A.J. Pharmacotherapy for social anxiety disorder // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2000. — Iss. 4. — Art.N. CD001206. —DOI: 10.1002/14651858. CD001206.pub2.
35. Watanabe N., Omori I.M., Nakagawa A. et al. Mirtazapine versus other antidepressive agents for depression // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2011. — Iss. 12. — Art.N. CD006528. —DOI: 10.1002/14651858. CD006528.pub2.
36. Wijkstra J., Lijmer J., Balk F. et al. Pharmacological treatment for psychotic depression // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2005. — Iss. 4. — Art.N. CD004044. DOI: —10.1002 14651858. CD004044.pub2.

Глава 8. Транквилизаторы (анксиолитики)

Указатель описаний ЛС

Продолжение см. на с. 202

Транквилизаторы (анксиолитики) — класс препаратов, обладающих пятью основными компонентами терапевтической активности: противотревожным (анксиолитическим), успокаивающим (седативным), снотворным, миорелаксирующим и противоудорожным действиями. Выраженность и соотношение этих эффектов у разных транквилизаторов различны, что и обусловливает особенности их клинического применения. Этот класс изначально объединял средства, предназначенные преимущественно для лечения симптомов тревоги и нарушений сна. Отсутствие в диапазоне психофармакологической активности антипсихотического эффекта стало основанием для их выделения из числа других, также обладающих способностью редуцировать симптомы тревоги и диссомнические расстройства. По химическому строению транквилизаторы представлены производными бензодиазепина, а также глицерола, триоксибензойной кислоты, азапирона и рядом других химических соединений.

Классификация

Препараты этого класса в целом подразделяют на две большие группы — производные бензодиазепинового ряда и небензодиазепиновые производные. В каждой из этих групп выделяют подгруппы, включающие те лекарственные формы, что первыми появились в клинической практике (так называемые «традиционные анксиолитики») и синтезированные позднее, сформировавшие новые поколения от традиционных анксиолитиков.

В начале 1950 гг. ученые из Hoffmann-La Roche Ltd (Хоффманн-Ля Рош, или Рош) синтезировали новую группу соединений, названную бензодиазепинами (БД). Тесты с этими препаратами на животных показали успокаивающие и расслабляющие эффекты, похожие на эффекты от барбитуратов. Кроме того, интригующим моментом была низкая токсичность этих средств: смертельная доза была настолько велика, что ее трудно было достигнуть. Первый из БД — хлордиазепоксид был открыт в 1960 г. За этим последовало открытие более сильного лекарственного средства (ЛС) этого ряда — диазепама (1963). Эти два препарата быстро заняли лидирующее место на рынке лекарств от беспокойства и бессонницы. Например, в 1970-е гг. они были среди медицинских «бестселлеров» в Америке.

Указатель описаний ЛС

Клоразепам
Клоразепат
Клотиазепин
Леводопа
Лоразепам
Медазепам
Мелатонин
*Мепробамат**
*Мепротан**
Метилдопа
Мидазолам
Морфолиноэтилтиоэтоксибензимидазол
*Никотинамид**
Нитразепам
Норэпинефрин
Оксазепам
Омепразол
Ондансетрон
*Празепам**
Прегабалин
Ритансерин
Тетраметилтетраазабициклооктандион
*Тофизопам**
Фабомотизол
*Фенциклидин**
Флумазенил
Флунитразепам
Хлордиазепоксид
*Циклазоцин**
Этифоксин

В настоящее время по причине широко распространенного беспокойства, связанного с формированием аддикций (привыканий) к препаратам этой группы, их потребление заметно упало. Тем не менее, находят активное применение как новые БД, так и транквилизаторы других химических групп.

В настоящее время приняты классификации транквилизаторов, основанные на механизмах их действия, фармакокинетических показателях, спектрах клинического воздействия и так далее. Эти классификации будут рассмотрены в соответствующих разделах этой главы.

Механизмы действия и фармакологические эффекты анксиолитиков

Данный раздел целесообразно начать с рассмотрения механизма действия бензодиазепиновых транквилизаторов (БТ), как первой в этом классе и наиболее изученной группы препаратов. Эти ЛС, как и алкоголь, барбитураты, небарбитуратные успокоительные средства, обладают похожим действием при эквивалентной дозировке. Кроме того, между ними существует перекрестная толерантность. Они могут усиливать эффекты друг друга. Существует также перекрестная зависимость, так как соответствующая доза любого из этих средств может использоваться для уменьшения абстинентного синдрома, вызванного любым другим из их числа. Поэтому, как отмечено ниже, БТ часто применяют для смягчения последствий при отказе от алкоголя. Ранее были получены достоверные доказательства общности механизма воздействия успокоительных средств. Согласно этим работам, проведенным на рубеже 1960–1970 гг., было установлено, что роль общего звена для успокоительных средств выполняет гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) — главный тормозный нейромедиатор центральной нервной системы (ЦНС). По-видимому, обычная синаптическая задержка, вызываемая ГАМК, сильно увеличивается, когда активизированы рецепторы бензодиазепинов. Дополнительно было выяснено участие третьего рецептора, связывающего барбитураты. Это означает, что барбитураты и БД действуют путем увеличения синаптической задержки в ГАМК-системе, но при этом влияют на разные рецепторы. Так, известно, что БД, в отличие от барбитуратов и других средств, вызывающих зависимость, не взаимодействует прямо с рецепторами ГАМК, а выступают как аллостерические модуляторы ГАМК-передачи.

При связывании ГАМК со своими рецепторами открываются хлорные каналы, эти ионы поступают внутрь

фазы, что формирует его устойчивость к возбуждению. БД-транквилизаторы усиливают тормозное влияние ГАМК-эргических вставочных нейронов на возбуждающие нейроны миндалевидного комплекса и препятствуют выбросу глутамата. На **рис. 8.1** проиллюстрировано взаимодействие ГАМК-эргической синаптической передачи и БТ.

Как видно из данного рисунка, тормозящее воздействие на ГАМК-эргические вставочные нейроны оказывают также селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) за счет стимуляции локализованных на этих же нейронах серотониновых рецепторов.

БД-связывающие участки гетерогенны и в разных структурах представлены различными комбинациями субъединиц ГАМК-рецепторного комплекса (ГАМК-РК). При этом компоненты континуума эффектов БД опосредуются различными субъединицами этого рецепторного комплекса. Более того, в отличие от ранних гипотез о существовании единого эндогенного лиганда бензодиазепиновых рецепторов, работами Середенина С.Б. и соавт. (1986) показана поликомпонентная регуляция участков связывания бензодиазепинов.

Проведенные к настоящему времени исследования позволили выделить три подтипа БД-рецепторов — два центральных (БД-1, БД-2) и один периферический (БД-3):

- БД-1-рецепторы рассредоточены по всей ЦНС и, как полагают, служат посредниками анксиолитического, седативного и противосудорожного эффектов;
- БД-2-рецепторы располагаются в коре мозга, гиппокампе, стриатуме, спинном мозге и пирамидных нейронах. Они определяют эффекты миорелаксации, депрессии и седации; кроме того, с ними связывают противосудорожные эффекты;
- БД-3-рецепторы локализованы на глиальных и иных ненервных клетках головного мозга, а также по всему организму. Эти рецепторы, для которых БД являются обратными агонистами, в основном расположены в наружной митохондриальной мембране и могут способствовать возникновению толерантности к БД и формированию синдрома отмены производных бензодиазепина. Как полагают, эти рецепторы участвуют в ряде сложных процессов, включая синтез нейростероидов, и выступают в качестве

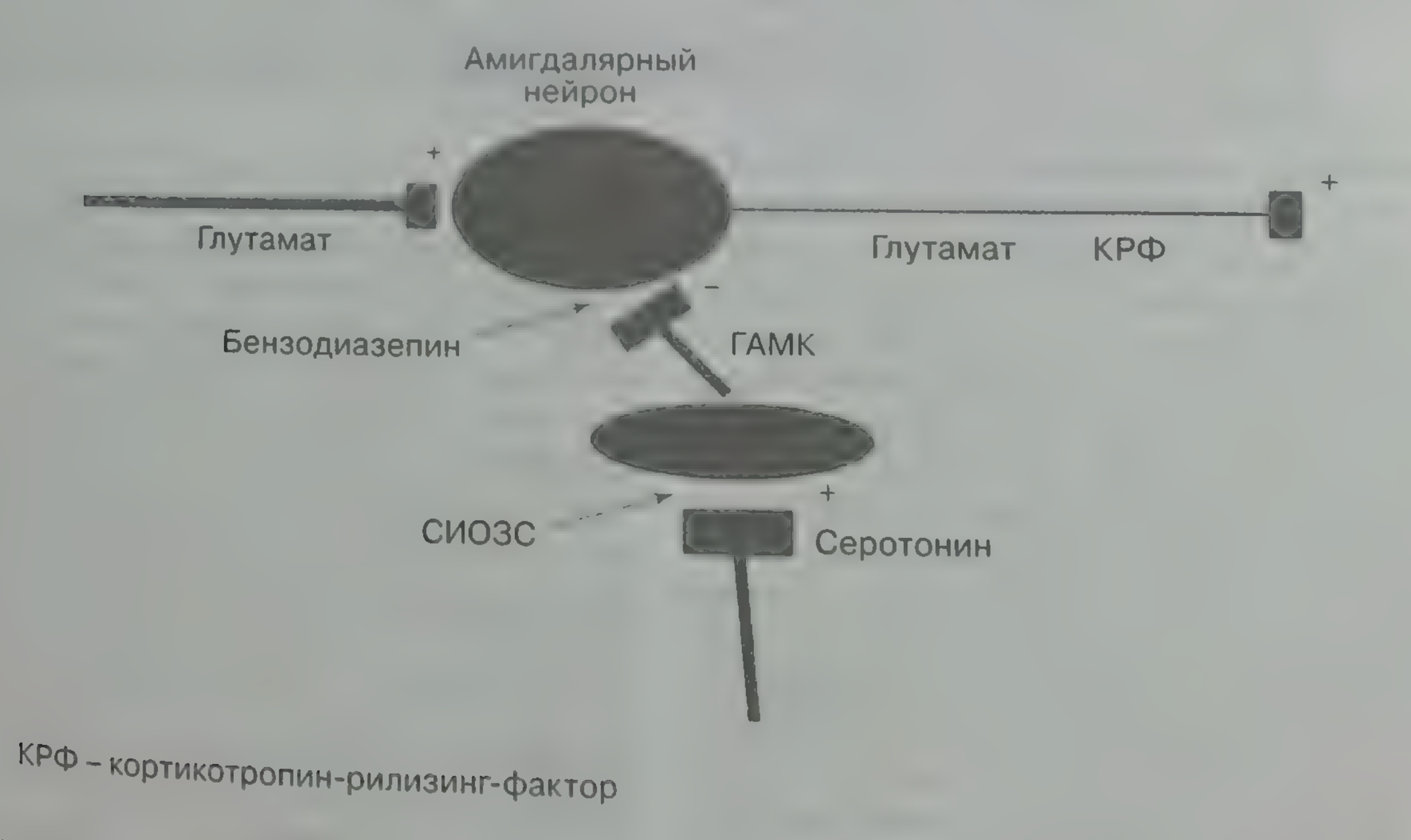


Рис. 8.1. Взаимодействие ГАМК-эргических рецепторов и бензодиазепиновых транквилизаторов (Gorman J.M., 2003) (адаптировано из книги Мосолова С.Н., 2012)

регулятора апоптоза. С этим, вероятно, связана важная роль БД-3-рецепторов в защите нейронов от окислительного повреждения, проявления которого установлены в генезе болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера и шизофрении. Известно, что использование микромолярной концентрации лигандов этих рецепторов может способствовать апоптозу, в то время как их наномолярные концентрации могут ослаблять его проявления.

Наличие трех разнородных групп БД-рецепторов, определяющих механизм действия бензодиазепиновых ЛС, положено в основу классификации последних:

- неселективные полные агонисты (первое поколение бензодиазепинов);
- селективные агонисты (например, золпидем);
- обратные агонисты бензодиазепиновых рецепторов (например, флумазенил).

Неселективные полные агонисты (первое поколение бензодиазепинов)

Эти ЛС воздействуют на все подгруппы БД-рецепторов и из-за отмеченного сродства последних с ГАМК-рецепторами, обеспечивают увеличение частоты открытия хлорных каналов и гиперполяризацию нейронов.

Селективные агонисты (например, золпидем)

Эти ЛС проявляют наибольшую избирательность воздействия на БД-1-рецепторы, но при этом связываются со всеми БД-рецепторами. При этом активность препарата будет изменяться в зависимости от уровня эндогенных агонистов. При низких уровнях эндогенных агонистов БД-3-рецептора частичные агонисты занимают этот рецептор и стимулируют его активность, хотя и меньше, чем полные агонисты. Напротив, если уровни эндогенных агонистов высоки, частичные агонисты конкурируют за рецепторы, но менее эффективно, чем полные агонисты. По силе общего терапевтического эффекта они уступают полным агонистам, но при этом имеют меньше побочных эффектов.

Обратные агонисты бензодиазепиновых рецепторов (например, флумазенил)

Эти ЛС оказывают эффект, противоположный тому, который отмечен у полных агонистов. Они уменьшают взаимодействие БД-рецепторов и рецепторов ГАМК и тем самым уменьшают частоту открытия хлорных каналов и гиперполяризации нейронов. Из особенностей клинического действия следует учитывать, что обратные агонисты могут вызывать возбуждение, а иногда провоцировать судорожные припадки и психозы. Отметим также, что полные антагонисты БД-рецепторов блокируют действие агонистов и обратных агонистов. В частности, ***флумазенил*** — антагонист БД-рецепторов — применяют для лечения передозировки бензодиазепинами и синдрома зависимости от препаратов этой группы.

Различные группы транквилизаторов существенно отличаются в зависимости от того, на какую часть БД/ГАМК-РК они влияют непосредственно, то есть от механизма их воздействия. Основные группы транквилизаторов, подразделенные в зависимости от механизма их действия, приведены в **табл. 8.1**.

Наряду с общими показателями целесообразно отметить особенности, характеризующие механизм действия отдельных препаратов.

Производные бензодиазепина

Диазепам, оксазепам, хлордиазепоксид взаимодействуют с постсинаптическими БД-рецепторами лимбической системы, таламуса, гипоталамуса, восходящей активирующей ретикулярной формации ствола и вставочных нейронов боковых рогов спинного мозга и повышают чувствительность ГАМК-рецепторов к медиатору, что приводит к угнетению синаптической передачи в разных отделах ЦНС. Снотворное действие этих ЛС сопряжено с угнетением клеток ретикулярной формации. Противосудорожное действие реализуется путем усиления пресинаптического торможения, что подавляет распространение судорожной импульсации, но не снимает возбужденное состояние

Таблица 8.1. Классификация транквилизаторов по механизму действия (Воронина Т.А., Середенин С.Б., 2002)

Механизм действия	Представители
Традиционные анксиолитики	
Прямые агонисты ГАМКА-РК и БЗ-РК	Производные бензодиазепина • с преобладанием собственно анксиолитического действия (хлордиазепоксид, диазепам, бромдигидрохлорфенилбензодиазепин, оксазепам, лоразепам и др.) • с преобладанием снотворного действия (нитразепам, флунитразепам), • с преобладанием противосудорожного действия (клоназепам)
Препараты разного механизма действия	Препараты разного строения: тетраметилтетрагидробензоксазолбутандиол, метробамат*, бенактизин*, бенсоксидин и др.
Новые анксиолитики	
Частичные агонисты БР-РК, вещества с различной тропностью к субъединицам бензодиазепинового рецептора и ГАМК$_A$-рецептору	Абекарнил*, имидазопиридины (алпидем*, золпидем), имидазобензодиазепины (имидазенил*, бретазенил*, флумазенил), **дивалон***, гидазепам*
Эндогенные регуляторы (модуляторы) ГАМК$_A$-БД-РК	Фрагменты эндозепинов (в частности, DBI — *diazepam binding inhibitor* ингибитор связывания диазепама), производные карболина (амбокарб*, карбацетам*), **никотинамид*** и его аналоги
Агонисты ГАМК$_A$-РК	Аминофенилмасляная кислота, гамма-аминомасляная кислота, баклофен
Мембранные модуляторы ГАМК$_A$-БД-РК	Этилметилгидроксипиридина сукцинат, фабомотизол, адамантилбромфениламин, тофизопам
Глутаматергические анксиолитики	Антагонисты N-метил-D-аспартат-рецепторов (NMDA) (кетамин, фенциклидин*, циклазоцин*), антагонисты рецепторов α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты (AMPA) (ифенпродил*), лиганды глицинового участка (7-хлоркинуреновая кислота)
Серотонинергические анксиолитики	Агонисты и частичные агонисты 5-HT$_{1a}$-рецепторов (буспирон, гепирон*, ипсапирон*), антагонисты 5-HT$_{1c}$-, 5-HT$_{1d}$-рецепторов, 5-HT$_{2a}$-, 5-HT$_{2b}$-, 5-HT$_{2c}$-рецепторов (ритансерин*, алтансерин*), 5-HT$_{3a}$-рецепторов (закоприд*, ондансетрон)

очага. Центральное миорелаксирующее действие обусловлено торможением полисинаптических (в меньшей степени моносинаптических) спинальных афферентных тормозящих путей. Возможно также прямое торможение двигательных нервов и функции мышц.

Нитразепам уменьшает возбудимость нейронов в подкорковых областях головного мозга (лимбическая система, таламус, гипоталамус, мозжечок, кора) и других отделах ЦНС.

Лоразепам, помимо прямого сродства к ГАМКА-РК и БД-РК, также взаимодействует с ГАМК, что сопровождается усилением тормозного влияния этого нейромедиатора в ЦНС. Противосудорожное действие препарата обусловлено усилением пресинаптического торможения, которое подавляет распространение активности из эпилептогенных очагов коры, таламуса и лимбических структур, но не снимает возбуждение в самом очаге. Миорелаксирующее действие лоразепама связано с подавлением спинальных полисинаптических афферентных проводящих путей и, по-видимому, торможением моносинаптических афферентных проводящих путей. Возможно также и прямое тормозящее влияние на двигательные нервные волокна и функцию мышц.

Клоназепам усиливает ингибирующее действие ГАМК на передачу нервного возбуждения. Стимулирует БД-РК, расположенные в аллостерическом центре постсинаптических ГАМК-рецепторов восходящей активирующей ретикулярной формации ствола мозга и вставочных

[illegible] ГАМК-бензодиазепин-хлор-[illegible] рецепторного комплекса, активи[illegible] ГАМК-эргическую передачу, избирательно воздействует на хлорные каналы супрамолекулярного ГАМК-бензодиазепин-хлор-ионофор-рецепторного комплекса.

Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин усиливает ингибирующее действие ГАМК на передачу нервных импульсов. Стимулирует БД-рецепторы, расположенные в ретикулярной формации ствола мозга и вставочных нейронах боковых рогов спинного мозга. Уменьшает возбудимость подкорковых структур головного мозга (лимбическая система, таламус, гипоталамус), тормозит полисинаптические спинальные рефлексы. Анксиолитическое действие обусловлено влиянием на миндалевидный комплекс лимбической системы и проявляется в уменьшении эмоционального напряжения, в ослаблении тревоги, страха, беспокойства. Седативный эффект обусловлен влиянием на ретикулярную формацию ствола головного мозга и неспецифические ядра таламуса и проявляется уменьшением симптоматики невротического происхождения (тревоги, страха). Возможно и прямое торможение двигательных нервов и функции мышц.

Алпразолам усиливает тормозное действие эндогенной ГАМК. Стимулирует бензодиазепиновые рецепторы, расположенные в области постсинаптических ГАМК-рецепторов ретикулярной формации ствола мозга и вставочных нейронов боковых рогов спинного мозга. Уменьшает возбудимость подкорковых структур головного мозга (лимбическая система, таламус, гипоталамус), тормозит полисинаптические спинальные рефлексы.

Этифоксин избирательно воздействует на хлорные каналы супрамолекулярного ГАМК-бензодиазепин-хлор-ионофор-рецепторного комплекса, активирует ГАМК-эргическую передачу, избирательно воздействует на хлорные каналы супрамолекулярного ГАМК-бензодиазепин-хлор-ионофор-рецепторного комплекса.

Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин усиливает ингибирующее действие ГАМК на передачу нервных импульсов. Стимулирует БД-рецепторы, расположенные в ретикулярной формации ствола мозга и неспецифических ядра таламуса и проявляется уменьшением симптоматики невротического происхождения (тревоги, страха).

Транквилизаторы небензодиазепинового ряда

Тетраметилтетраазабициклооктандион действует на структуры, входящие в лимбико-ретикулярный комплекс, в частности, на эмоциогенные зоны гипоталамуса, а также на важные нейромедиаторные системы — ГАМК-, холин-, серотонин- и адренергическую, способствуя их сбалансированности и интеграции, но не оказывает периферического адренонегативного действия и не проявляет центральных или периферических холиноблокирующих свойств.

Мепробамат воздействует на различные отделы ЦНС, включая таламус и лимбическую систему. Механизм миорелаксирующего действия связан с тормозным влиянием на вставочные нейроны боковых рогов спинного мозга, нейроны таламуса и гипоталамуса; практически не влияет на вегетативный отдел нервной системы.

Буспирон — частичный агонист серотониновых рецепторов, обладает высокой аффинностью к серотониновым 5-HT_{1a}-рецепторам, уменьшает синтез и высвобождение серотонина, активность серотонинергических нейронов. Селективно блокирует (антагонист) пре- и постсинаптические D_2-дофаминовые рецепторы (умеренное сродство) и повышает возбудимость дофаминовых нейронов среднего мозга.

Гидроксизин блокирует центральные м-холино- и H_1-гистаминовые рецепторы. Выраженное седативное и умеренное анксиолитическое действие связано с угнетением активности некоторых субкортикальных структур ЦНС. Для гидроксизина характерно достаточно быстрое развитие анксиолитического действия (в течение первой недели лечения).

Бенактизин* — м-холиноблокатор, его анксиолитическое действие обусловлено обратимой блокадой центральных холинорецепторов. В связи с выраженным влиянием на центральные холинореактивные структуры относится к группе центральных холинолитиков, вызывает обратимую блокаду центральных (преимущественно) и периферических холинорецепторов. Предупреждает развитие вагусных эффектов, опосредованных через м-холинорецепторы.

Морфолиноэтилтиоэтоксибензимидазол (фабомотизол) относится к производным меркаптобензимидазола и не является агонистом бензодиазепиновых рецепторов. К группе его рецепторов-мишеней относятся σ_1-рецептор, рецепторы мелатонина MT_1 и MT_3 и регуляторный участок рецептора А МАО. Активация σ_1-рецепторов опосредует регуляцию потенциалозависимых ионных каналов наружной мембраны и транспорт Ca^{2+} через NMDA-рецепторы; σ_1-рецептор может ингибировать пресинаптическое высвобождение глутамата и глутаматиндуцируемую NO-синтазу. В литературе приводятся данные о возможности опосредованного через σ_1-рецепторы влиянии на обмен дофамина, серотонина, ацетилхолина, а также на продукцию и функционирование факторов роста нервов и экспрессию генов, в том числе регулирующих апоптоз. Таким образом, σ_1-рецепторы вовлечены в разнообразные механизмы, поддерживающие гомеостаз клетки и ее жизнеспособность, отвечают на многие эндогенные соединения, изменения концентрации которых имеют приспособительный характер. Можно полагать, что эти белки представляют собой своеобразный «ремонтный комплекс» клетки.

Фармакокинетика

Бензодиазепины

Эти лекарственные средства содержат два бензольных кольца и 7 радикалов (R_1–R_7) диазепинового кольца (**табл. 8.2**).

Поскольку все БД, применяемые в клинической практике, содержат 5-арильное кольцо и 1,4-диас-эпин-кольцо, они являются 5-арил-1,4-бензодиазепинами. Наличие конденсированного (сплавленного) триазольного кольца на позициях R_1 и R_2 в структуре диазепинового комплекса (триазолобензодиас-эпин) повышает терапевтическую потентность алпразолама и ряда других препаратов с подобными вариантами химической структуры (***триазолам****, эстазолам).

БТ абсорбируются в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) достаточно медленно, что увеличивает время их действия в организме. Тем не менее существуют

Таблица 8.2. Базовая структура бензодиазепинов (адаптировано из Sadock B.J. et al., 2005)

Бензодиазепины	R_1	R_2	R_3	R_7	$R_{2'}$
Алпразолам	Сплавленное триазольное кольцо		-H	-Cl	-H
Хлордиазепоксид		$-NHCH_3$	-H	-Cl	-H
Клоназепам	-H	=O	-H	$-NO_2$	-Cl
Диазепам	$-CH_3$	=O	-H	-Cl	-H

значительные различия в продолжительности действия и эффектах различных препаратов, что надо учитывать при назначении.

Большинство средств этой группы полностью абсорбируется при приеме внутрь, при этом пик их концентрации в плазме крови регистрируют в пределах от 30 мин до нескольких часов. Желудочный сок преобразует их в полностью всасывающийся метаболит — десметилдиазепам. При внутримышечном введении всасывание БТ, кроме лоразепама, происходит медленнее, чем при приеме внутрь. При внутривенном введении высокопотентных препаратов (например, диазепама) их эффект проявляется практически немедленно. БТ, подвергаясь интенсивному превращению в печени с образованием активных метаболитов, достаточно быстро проникают через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), плаценту, в грудное молоко, но из мышечной ткани абсорбируются медленно. Выводятся преимущественно почками.

Группа бензодиазепиновых транквилизаторов обладает свойством, общим для всех препаратов — жирорастворимостью, что позволяет им быть вариабельными по этому критерию. Именно это различие между препаратами определяет степень их способности связываться с белками плазмы крови. Степень связывания пропорциональна их растворимости в липидах (70–99%). Препараты с высокой растворимостью в липидах (диазепам и алпразолам) всасываются из ЖКТ и через короткий промежуток времени поступают в ткани мозга путем пассивной диффузии по градиенту концентрации, в результате чего они быстро начинают действовать. Таким образом, зная степень липидной растворимости, можно прогнозировать начало и прекращение действия уже после однократного приема препарата. Необходимо отметить, что как только концентрация препарата увеличивается в тканях мозга и падает в крови, градиент концентрации меняется, и ЛС с большой скоростью элиминируются из мозговой ткани, что приводит к быстрому прекращению терапевтического эффекта. Лоразепам (в отличие от диазепама) хуже растворяется в жирах и медленно поступает в мозг. С этим и связано медленное начало его действия после приема однократной дозы. Тем не менее продолжительность действия лоразепама после однократного применения дольше, потому что понижение его концентрации в мозге занимает больше времени. Со временем уровень концентрации препарата в мозговых тканях приходит в равновесие с более высокими и более стационарными показателями их концентрации в крови, и различие становится менее значительным, но назначение дополнительных доз по-прежнему вызывает более быстрые, но краткие действия при приеме диазепама, чем лоразепама. Необходимо учитывать, что БТ распространяются и накапливаются в жировой ткани, сохраняясь после прекращения приема в организме дольше, чем можно было бы ожидать исходя из показателей периода их полувыведения.

Метаболическое превращение БТ происходит в печени под воздействием цитохромов P450 (CYP3A4 и CYP2C19). Значительная часть препаратов этой группы (альпидем*, алпразолам, галазепам*, диазепам, кетазолам*, клобазам*, дикалия клоразепат, клотиазепин*, лоразепам, медазепам, празепам*, хлордиазепоксид) образует активные метаболиты, что значительно увеличивает период их полувыведения. Соединения, не имеющие активных метаболитов (оксазепам, лоразепам, темазепам, бромазепам), сразу связываются с глюкуроновой кислотой и быстрее выводятся из организма, что сказывается на более легкой их переносимости и меньшем риске лекарственного взаимодействия.

Некоторые БД (например, диазепам, хлордиазепоксид) имеют один и тот же активный метаболит (дисметилдиазепам), его период полувыведения — >120 ч. Другие, например флуразепам, имеют короткий период полувыведения, но период полураспада его активного метаболита (дезалкилфлуразепам) составляет более 100 ч. Поэтому продолжительность действия того или иного ЛС из числа

производных БД не может считаться эквивалентной периоду полураспада базового препарата. Подчеркнем, что эти фармакокинетические характеристики не менее важны при разработке тактики лечения, чем показатель липотропности, поскольку высоколипотропные препараты с коротким периодом полураспада, обладая быстрым началом и непродолжительным действием, в случае прекращения их приема приводят к формированию интенсивных и резких синдромов отмены. Так, алпразолам отличается высокой растворимостью в липидах и лечебной потенцией (быстро купирует беспокойство), но использование этого ЛС должно предусматривать его частый прием (3–4 раза в день) ввиду короткого периода полураспада. Это ЛС выводится из ЦНС быстрее, чем из организма в целом и поэтому показано для быстрого купирования тревожных реакций. Хлордиазепоксид, напротив, отличается низкой растворимостью в липидах и сравнительно невысокой терапевтической потентностью, но имеет длительный период полувыведения. Это ЛС обладает медленным началом действия после однократной дозы, то есть требует более редкого приема, что важно для лечения хронических расстройств, важно еще и по той причине, что после прекращения терапии хлордиазепоксидом проявления синдрома отмены менее интенсивны, чем после обрыва лечения алпразоламом. В отличие от них, мидазолам (полный агонист с высокими показателями эффективности, жирорастворимости и коротким периодом полувыведения) обладает почти немедленным началом действия при его использовании для получения седации или анестезии. Однако уже после однократного приема проявления торможения быстро уменьшаются и примерно у 70% пациентов следуют симптомы абстиненции (как правило, амнезия). Эти особенности не позволяют использовать мидазолам в терапии хронических психических расстройств, зато делают его применимым в анестезиологии. Таким образом, только сочетание показателей, характеризующих липидную растворимость, потенцию и период полувыведения, позволяет прогнозировать начало и продолжительность клинического действия, а также оптимальную частоту введения бензодиазепинового препарата. Использование же с этой целью только одного показателя из приведенной совокупности является недостаточным. Современные представления, позволяющие прогнозировать эффект ЛС, можно представить в виде схемы (**рис. 8.2**).

По длительности оказания лечебного эффекта (**см. табл. 8.3**) производные

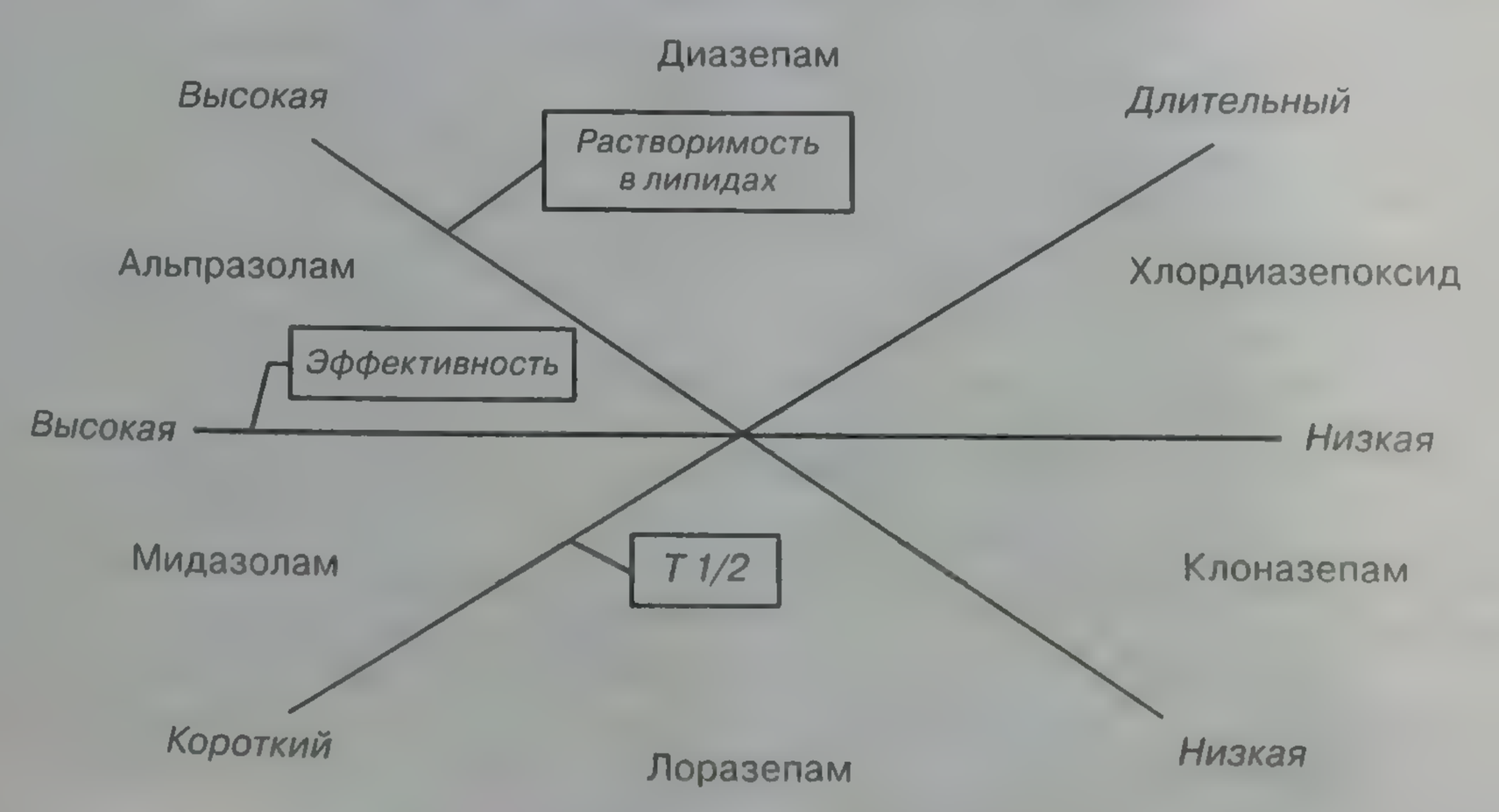


Рис. 8.2. Эффективность, растворимость в липидах и период полувыведения ($T_{1/2}$) некоторых бензодиазепинов (адаптировано из Sadock B.J. et al., 2005)

Таблица 8.3. Х[illegible] бензодиазепиновых транквилизаторов по длительно[illegible] (адаптировано из работы Мосолова С.Н., 2006)

Признак	БД короткого действия	БД продолжительного действия
[illegible]	Высокая	Низкая
[illegible]	[illegible] дня 4–6 ч)	Одно 1 раз в день
Частота приема в течение дня	Частое	Редкое
Появление тревоги в промежутках времени между приемами	Максимальная или отсутствует	Свойственна большинству препаратов
Гиперсомния	Отсутствует или незначительно представлена	От умеренной до средней степени выраженности
Седация	Часто	Редко
Возобновление состояния тревоги	Высокий	Незначительный
Риск формирования зависимости	1–3 дня	4–7 дней
Сроки появления признаков отмены	2–5 дней	8–15 дней
Длительность синдрома отмены	Выраженная	От умеренной до средней степени выраженности
Тяжесть синдрома отмены	Частое	Редкое
Возникновение парадоксального действия	Часто	Редко
Формирование антероградной амнезии	Быстрое всасывание	Медленное всасывание
При в/м введении	Незначительный	Высокий при струйном введении
Риск осложнений при в/в введении	Нет или минимально	Большое количество
Наличие активных метаболитов		

бензодиазепина подразделяют на препараты короткого действия с периодом полураспада менее 5 ч (клоназепам), средней длительности действия с периодом полураспада от 5 до 20 ч (лоразепам, бромазепам, оксазепам и др.) и длительного действия с периодом полураспада более 20 ч (диазепам, хлордиазепоксид, нитразепам, клоразепат, празепам* и медазепам).

Вероятно, не имеет большого смысла подробно рассматривать фармакокинетику традиционных БТ (ввиду широкой их известности и многолетнего использования в практике), стоит ограничиться лишь приведением основных их показателей (табл. 8.4).

Анксиолитики небензодиазепинового ряда

Тетраметилтетраазабициклооктандион хорошо всасывается в ЖКТ (77–80%). Максимальная концентрация (C_{max}) активного вещества в плазме крови достигается через 30 мин после приёма препарата. Высокая концентрация активного вещества сохраняется в течение 3–4 ч, затем постепенно снижается. До 40% принятой дозы связывается с эритроцитами, остальная часть находится в плазме крови в свободном виде, поэтому активное вещество беспрепятственно распределяется по организму и свободно преодолевает клеточные мембраны. Период полураспада ($T_{1/2}$) составляет 18 ч. Около 55–70% принятой дозы выводится из организма почками в течение 24 ч.

Мепробамат хорошо всасывается в ЖКТ (75–80%). Подвергается биотрансформации в печени с образованием неактивных метаболитов. Период полураспада ($T_{1/2}$) — 10 ч. Экскретируется в основном почками.

Фабомотизол хорошо всасывается в ЖКТ и C_{max} достигается в крови через

Таблица 8.4. Основные показатели фармакокинетики традиционных бензодиазепиновых транквилизаторов

ЛС	Биодоступность, %	$T_{1/2}$*, ч	Активные метаболиты	Путь элиминации
Нитразепам	80	16–48	Не образует	5% выводится в неизмененном виде, 95% метаболизируется в печени
Оксазепам	95,5	8,2	Не образует	Выводится почками
Тофизопам	Около 100	6–8	Не образует	Выводится почками (60–80%), 20–30% экскретируется с калом
Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин	Около 100	6–18	Не образует	Выводится почками
Хлордиазепоксид	Около 100	7–28	Дезметилхлордиазепоксид, демоксепам, дезметилдиазепам	Выводится почками (1–2% в неизмененном виде)
Диазепам	Около 75	20–70	Не образует	Выводится почками (0,5–2% в неизмененном виде, около 70% в виде глюкуронидов метаболитов) и с фекалиями (около 10%).
Лоразепам	95–99	8–15	Не образует	Выводится преимущественно почками
Клоназепам	90	18–20	Не образует	Выводится преимущественно почками
Алпразолам	80	11–16	Не образует	Выводится преимущественно почками
Этифоксин	—	6–20	Диэтилэтифоксин	Выводится преимущественно с мочой в виде метаболитов и в небольших количествах в неизмененном виде; также выводится с желчью

$T_{1/2}$ — период полувыведения.

2–3 ч. Интенсивно распределяется в хорошо васкуляризированные органы. $T_{1/2}$ — 12–18 ч. Экскретируется в основном почками.

Буспирон после приема внутрь быстро и полностью всасывается из ЖКТ. Биодоступность — 90%. Связывание с белками плазмы составляет около 95%. Метаболизирует в печени путем гидроксилирования и глюкуронирования, образуется 1-пиримидинилпиперазин. $T_{1/2}$ исходного вещества — 2–4 ч. Выводится почками в основном в виде метаболитов, в неизмененном виде (1%) и через ЖКТ (18–38%). Препарат проникает в грудное молоко.

Гидроксизин быстро всасывается из ЖКТ при приеме внутрь, C_{max} достигается через 2 ч. Проходит через ГЭБ и плаценту. Метаболизирует в печени, основной метаболит — цетиризин. $T_{1/2}$ зависит от возраста пациента и составляет у детей 2–10 лет — 7 ч, у взрослых — 20 ч, у пожилых людей — 29 ч, у пациентов с заболеваниями печени $T_{1/2}$ увеличивается до 37 ч. Выводится преимущественно почками (в неизмененном виде — 0,8%).

Бенактизин* хорошо всасывается при приеме внутрь и при парентеральном введении. Кумулятивных явлений не наблюдается. Метаболизирует в печени. $T_{1/2}$ зависит от возраста пациента и составляет у взрослых в среднем от 12 до 24 ч. Выводится преимущественно почками.

Место в терапии

Бензодиазепиновые транквилизаторы — относительно старая группа ЛС, но надежда на то, что для терапии спектра тревожных, соматовегетативных и диссомнических расстройств им будет найдена лучшая замена, в частности из числа СИОЗС, до сих пор не оправдалась. Клинические эффекты транквилизаторов разнообразны и представлены в виде:

- шести облигатных эффектов — транквилизирующий, или анксиолитический, седативный, миорелаксирующий, противосудорожный, или антиконвульсивный, снотворный, или гипнотический, вегетостабилизирующий;
- двух факультативных — тимоаналептический, антифобический.

Некоторые из ЛС обладают и активирующими свойствами (Александровский Ю.А., 1973). При этом представленность различных эффектов в спектре психотропной активности различных БТ не одинакова, что и формирует индивидуальный профиль того или иного препарата. По особенностям клинического действия БТ можно подразделить на три группы:

- БТ с анксиолитическим действием: выраженным (диазепам, лоразепам, бромдигидрохлорфенилбензодиазепин, алпразолам) и умеренно выраженным (хлордиазепоксид, гидазепам*, оксазепам);
- БТ с преобладанием снотворного действия (нитразепам, триазолам*, флунитразепам);
- БТ с преобладанием противосудорожного действия (клоназепам, диазепам).

К настоящему времени получено большое количество данных, использование которых позволяет уточнить место БД-производных в терапии психических нарушений.

Аффективные расстройства

Несмотря на широкое клиническое использование препаратов этой группы при депрессивных состояниях, их собственная антидепрессивная активность мала, даже в случаях, когда тревога отчетливо представлена в клинической картине (тревожно-депрессивные расстройства). По мнению многих авторов, у таких больных бензодиазепиновые транквилизаторы следует использовать только в качестве сопутствующей терапии для усиления активности антидепрессантов. Таким образом, терапия тревожной депрессии начинается с применения антидепрессантов, а на период, необходимый для развития их терапевтического эффекта, дополнительно назначают курс транквилизаторов длительностью от 1 до 4-х нед. Однако необходимо учитывать, что противотревожный эффект от применения этих препаратов развивается со значительно опережающей антидепрессанты скоростью, но этот эффект не стоек. При наличии расстройств сна, не купируемых антидепрессантами, показано дополнительное назначение транквилизаторов в средних суточных дозах. В спектре действия некоторых транквилизаторов анксиолитический эффект сочетается с легким активирующим и антидепрессивным действием (лоразепам, алпразолам). Иногда применение транквилизаторов является вынужденной мерой, например, в тех случаях, когда больной не переносит препаратов других психофармакологических групп. При неглубоких маниакальных состояниях бензодиазепины способны купировать инсомнию и редуцируют симптомы раздражительности, гневливости и ощущений телесного дискомфорта.

Шизофрения и острые психотические состояния

В терапии шизофрении транквилизаторы используют в комплексном психотропном воздействии в качестве адъювантных средств, предназначенных для купирования психотической тревоги и для редукции проявлений нейролептической акатизии. Танквилизаторы (с учетом их вегетостабилизирующих свойств) рекомендуется включать в лечебную схему следующих состояний:

- малопрогредиентные формы, протекающие с неврозоподобной симптоматикой;
- случаи индивидуальной непереносимости нейролептиков;
- наличие побочных явлений при назначении психотропных средств из других групп (нейролептики, антидепрессанты, стимуляторы).

Миорелаксирующий эффект транквилизаторов, особенно отчетливо выраженный у диазепама, клоназепама и хлордиазепоксида, полезен при судорожных и спастических состояниях, в частности развивающихся вследствие побочного действия нейролептиков, особенно если

заболевание протекает на фоне резидуально-органических мозговых поражений. При этом назначение транквилизаторов должно быть обосновано, чтобы избежать случающейся полипрагмазии.

Генерализованное тревожное расстройство

По имеющимся литературным данным, генерализованное тревожное расстройство (ГТР) имеет достаточно высокую степень коморбидности с большим депрессивным расстройством. Клиника ГТР характеризуется полиморфными и изменчивыми в динамике феноменами тревоги, как субъективно переживаемыми, так и соматизированными:

- гиперактивностью вегетативной нервной системы;
- мышечным напряжением;
- повышенным уровнем бодрствования.

В качестве терапевтических рекомендаций предлагают комбинации транквилизаторов (СИОЗС) с антидепрессантами двойного действия (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина — СИОЗСН). Предпочтительно использование транквилизаторов с длительным периодом полувыведения (например, диазепама 15–30 мг/сут). Применение препаратов типа алпразолама с коротким $T_{1/2}$ представляется более рискованным из-за возможных рецидивов тревоги в промежутках между приемами и риска появления зависимости. Хорошую эффективность показывает прегабалин. Как правило, длительная терапия (6 мес и более) эффективна и безопасна у большинства больных, но целесообразно постепенное снижение дозировок при наблюдении за возобновлением тревожной симптоматики.

Простые фобии

В терапии простых фобий БТ применяют в основном для снижения фобо-фобического комплекса в качестве дополнительной по отношению к кругу психотерапевтических мероприятий терапии. В этих случаях разумным представляется назначение 1–2 мг лоразепама в сутки, а при необходимости дополнительно купировать влияние фобического стимула — 5–10 мг/сут диазепама.

Панические атаки

Быстрое наступление анксиолитического эффекта позволяет полностью купировать панический приступ или предотвратить его в случае приема непосредственно перед ситуационно значимым событием. Для этого подходит из-за короткого периода полувыведения лоразепам. Была также показана высокая эффективность комбинированной терапии или применения нескольких препаратов с последовательной сменой в течение курса, используемых при наличии затяжных форм течения и частого рецидивирования приступов у больных. Используют алпразолам (2–6 мг/сут) и клоназепам (1–4 мг/сут). Вследствие короткой продолжительности действия алпразолама суточную дозу разделяют на 3–4 приема. Клоназепам назначают дважды в сутки. Чтобы избежать чрезмерной седации, возникающей в промежутках между анксиогенными ситуациями, не следует проводить эскалацию доз ЛС. Необходимо найти баланс между длительной седацией, вызываемой клоназепамом, и рецидивами тревоги, которые могут развиваться из-за короткого периода полувыведения алпразолама. Кроме того, использование клоназепама может привести к появлению депрессивной симптоматики, а алпразолам имеет более высокий риск развития зависимости. Поэтому (при наличии симптомов депрессии в структуре панического расстройства) в комбинированной терапии используют антидепрессанты, отдавая предпочтение селективным ингибиторам обратного захвата серотонина и норадреналина в терапевтических дозах. При наличии в анамнезе рекуррентного депрессивного расстройства или алкогольной зависимости, антидепрессанты вводят в начале лечения в терапевтическую схему одновременно с БД.

Соматоформные и соматизированные расстройства

В клинике соматоформных и соматизированных расстройств преобладают

вегетативные, алгические, псевдоневрологические симптомы со стороны различных органов и систем, а также жалобы сексуального плана. В лечении данной категории расстройств терапия транквилизаторами также эффективна в комбинации с психотерапевтическими мероприятиями. Было отмечено, что эффективность БД ощутимо выше при ведущих вегетативных симптомах, чем при изолированной алгической симптоматике.

Обсессивно-компульсивное расстройство

По мнению некоторых авторов, использование транквилизаторов при лечении обсессивно-компульсивного расстройства (ОКР) ограничено. Хороший эффект при этих состояниях достигается в тех случаях, когда в структуре синдрома отчетливо проявляются тревожный радикал и соматовегетативные нарушения (Смулевич А.Б. и др., 1994). Если же ведущими в клинической картине являются идеаторные навязчивости, эффективность транквилизаторов низка. Эти расстройства требуют назначения антидепрессантов из группы СИОЗС и СИОЗСН в комплексе с психотерапией. В отдельных случаях, если эффект недостаточен, возможно присоединение малых доз клоназепама.

Приведем показания и терапевтические дозы (**табл. 8.5**) часто используемых препаратов бензодиазепинового ряда.

Диазепам, хлордиазепоксид:

- невротические состояния, сопровождающиеся тревогой, возбуждением, повышенной раздражительностью, эмоциональным напряжением, бессонницей;
- соматовегетативные нарушения: невротическая атаксия, головная боль напряжения, кардиалгия, эзофагоспазм, каузалгия, лицевой гемиспазм; вертебральный синдром;
- истерические состояния (истерический припадок, амблиопия, мутизм, паралич), психогенный ступор, икота;
- фобические расстройства;
- неврозо- и психопатоподобные расстройства у больных с атеросклерозом сосудов головного мозга, органическим поражением головного мозга;
- инфекционный или алкогольный делирий;
- абстинентный синдром у больных алкоголизмом и наркоманией (в составе комплексной терапии);
- судорожная активность, в том числе эпилептический статус (в/м введение препарата);
- побочные действия нейролептиков.

Нитразепам уменьшает выраженность эмоциональных, вегетативных и моторных раздражителей, нарушающих процесс засыпания, укорачивается время, необходимое для засыпания. В связи с этими свойствами он наиболее эффективен для купирования:

Таблица 8.5. Рекомендованные терапевтические дозы бензодиазепиновых транквилизаторов

Лекарственное средство	Начальная доза, мг/сут	Диапазон доз, мг/сут
Нитразепам	5–10	5,0–30,0
Оксазепам	5–10	5,0–120,0
Тофизопам	50–100	50–300
Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин	0,5	0,5–10
Хлордиазепоксид	5–10	5–300
Диазепам	5–10	5–60
Лоразепам	0,5	0,5–4,0
Клоназепам	0,5–1,0	0,5–6,0
Алпразолам	0,25–0,5	0,25–10,0
Этафоксин	50	50–200,0

- нарушений сна различного генеза: в рамках невротических (неврозоподобных) расстройств, сомнамбулизма;
- психопатий с преобладанием тревоги и беспокойства;
- некоторых органических поражений ЦНС (травма, расстройства мозгового кровообращения);
- алкогольного абстинентного синдрома;
- при эпилепсии в комбинации с противосудорожными препаратами.

Оксазепам:

- тревога при неврастенических и депрессивных синдромах;
- состояние беспокойства (в старческом возрасте);
- состояния возбуждения и напряженности (абстиненция при алкогольном синдроме); неврозо- и психопатоподобные состояния, сопровождающиеся страхом, тревогой, повышенной раздражительностью, нарушениями сна и др.;
- сенесто-ипохондрические расстройства, вегетативные расстройства у женщин, связанные с климаксом, предменструальный синдром;
- реактивные депрессии (в составе комбинированной терапии с антидепрессантами).

Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин:

- различные невротические, неврозоподобные, психопатические, психопатоподобные и другие состояния, сопровождающиеся тревогой, страхом, повышенной раздражительностью, напряженностью, эмоциональной лабильностью;
- вегетативные дисфункции;
- расстройства сна;
- для купирования судорожных приступов, побочных действий нейролептиков.

Лоразепам:

- тревога (в том числе связанная с депрессией);
- нарушения сна, обусловленные тревогой или кратковременной стрессовой ситуацией;
- неврозы и неврозоподобные состояния;
- панические расстройства;
- состояния тревоги и возбуждения при психических расстройствах;
- премедикация в анестезиологии
- эпилепсия (в составе комбинированной терапии);
- симптоматические судорожные состояния;
- психосоматические расстройства и головные боли.

Клоназепам обладает специфическими механизмами анксиолитического и седативного воздействия, кроме того, это ЛС применяют в качестве противоэпилептического средства. Анксиолитическое действие обусловлено влиянием на миндалевидный комплекс лимбической системы и проявляется в уменьшении эмоционального напряжения (тревоги, страха, эссенциального тремора и т. д.). Седативный эффект обусловлен влиянием на ретикулярную формацию ствола головного мозга и неспецифические ядра таламуса и проявляется уменьшением симптоматики невротического происхождения (панические расстройства, ГТР). При эпилепсии это ЛС является:

- препаратом выбора первого ряда в терапии типичных абсансов (*petit mal*), атипичных абсансов (синдром Леннокса–Гасто), кивательных судорог и атонических припадков (синдром падения или drop-атаки);
- препаратом выбора второго ряда в терапии инфантильных спазмов (синдром Веста);
- препаратом выбора третьего ряда в терапии тонико-клонических судорог (*grand mal*), простых и сложных парциальных припадков, вторично-генерализованных тонико-клонических судорог, сомнамбулизма, мышечного гипертонуса и бессонницы (особенно у больных с органическими поражениями головного мозга).

Тофизопам относится к дневным транквилизаторам, оказывающим анксиолитический эффект, практически не сопровождающийся седативным, миорелаксирующим, противосудорожным действием; обладает умеренной стимулирующей активностью. В связи с указанными свойствами применяется для:

- лечения неврозоподобных состояний, сопровождающихся умеренно выра-

[illegible]

- в комплексной терапии посттравматических стрессовых расстройств.

Лекарственные средства из группы не[illegible] имеют нижеперечисленные показания для их клинического применения.

Тетраметилтетраазабициклооктандион применяют при лечении неврозов и неврозоподобных состояний, сопровождающихся раздражительностью, эмоциональной лабильностью, тревогой. Кроме того, в комплексной терапии лечения больных с кардиалгиями, ишемической болезнью сердца (ИБС), при реабилитации после инфаркта миокарда, а также с целью понизить влечение к курению табака, употреблению этанола.

Мепробамат* эффективен в качестве успокаивающего средства при неврозах и неврозоподобных состояниях, протекающих с раздражительностью, возбуждением, тревогой, страхом, аффективной напряженностью. Применяется также для лечения нарушений сна, при психоневротических состояниях, связанных с тяжелыми соматическими заболеваниями, а также при заболеваниях, сопровождающихся повышенным мышечным тонусом, при болезнях суставов со спазмами мышц.

В качестве успокаивающего средства может оказывать благоприятный эффект при вегетативных дистониях, предменструальном симптомокомплексе, климаксе, начальных формах гипертонической болезни, язвенной болезни желудка, кожном зуде и др. При нарушениях сна ***мепробамат**** можно применять самостоятельно и в сочетании со снотворными средствами.

Фабомотизол применяют при неврастенических состояниях, сопутствующих соматическим заболеваниям (бронхиальная астма, аритмии), при лечении нарушений сна, а также для облегчения синдрома отмены при отказе от курения и при абстинентном синдроме.

Буспирон эффективен только при регулярном использовании. Начальный эффект проявляется через 1–2 нед. Максимальная эффективность достигается только после 1–2 нед [illegible] и длительным [illegible] 51, поскольку эффект [illegible] ии, буспирон не [illegible] острых состояний [illegible] достижения отчетл[illegible] эффе[illegible]чается отсутствие седативного эффекта и симптомов отмены, а также наличие нерезко выраженного антидепрессивного эффекта, проявляющегося при приеме больших доз препарата. Применяют в качестве препарата второй линии при лечении синдрома нарушения внимания с гиперактивностью у детей и подростков.

Гидроксизин применяют для купирования тревоги, внутреннего напряжения, раздражительности. Кроме того, это ЛС полезно при повышенной возбудимости, абстинентном алкогольном синдроме, а также в комплексной терапии атопического дерматита, экземы, зудящего дерматоза, крапивницы.

Бенактизин* используют при тревожных, астеноневротических состояниях, для премедикации при оперативном вмешательстве. Кроме того, при заболеваниях, сопровождающихся спазмом гладкой мускулатуры внутренних органов (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, холецистит, спастический колит и др.), а также при комбинированной терапии лечения паркинсонизма.

Рекомендованные терапевтические дозы небензодиазепиновых транквилизаторов представлены в **табл. 8.6**.

В отношении доказательной базы терапевтической эффективности транквилизаторов в доступной нам литературе, включая Интернет-ресурсы, было обнаружено крайне ограниченное число данных. Наиболее вероятным объяснением этого служит признанный факт, что проведение клинических исследований для этого класса ЛС, главным из числа лечебных действий которых является анксиолитическое, сталкивается с рядом серьезных методических трудностей. Например, исследования, касающиеся острой ситуативной тревоги, трудно контролируемы, поскольку у больных выраженность

Таблица 8.6. Рекомендованные терапевтические дозы небензодиазепиновых транквилизаторов

ЛС	Начальная доза, г/сут	Диапазон доз, г/сут
Тетраметилтетраазабициклооктандион	0,3–0,6–0,9	0,3–3,0
Мепротан*	0,2–0,4	0,2–0,8
Фаромотизол	0,01	0,01–0,06
Буспирон	0,015	0,005–0,020
Гидроксизин	0,025–0,100	0,025–0,300
Бенактизин*	0,001–0,002	0,001–0,002

напряжения, обусловленного экзогениями, крайне вариабельна. Кроме того, может изменяться характер течения уже существовавших у них к моменту начала исследования сопутствующих как общесоматических, так и других психических расстройств, что требует специальных оценок. Трудности при получении объективных показателей связаны также с существующими у больных колебаниями аффекта различного генеза и высоким уровнем плацебо-положительных ответов в случае первичных тревожных расстройств (таких как, ГТР, социальная фобия, панические реакции и так далее). Некоторые авторы полагают, что для преодоления таких трудностей требуется обязательное использование плацебо-контроля и большое число перекрестных исследований для подтверждения эффективности того или другого препарата.

Данные о клинических эффектах БТ с использованием уровней доказательности приведены в **табл. 8.7**.

Таблица 8.7. Уровни доказательности клинического эффекта бензодиазепиновых транквилизаторов*

ЛС	Анксиолитическое действие
Диазепам, хлордиазепоксид	А
Другие ЛС этой группы	Нет данных

* – данные получены из библиотеки Cochrane Collaboration содержащие ссылки на работы Denisetal C., Cochrane Review (2006), Parr J.M. et al. (2009), Voshaaretal O. (2006)

По данным Cochrane Collaboration, представленным в **табл. 8.7**, уровню доказательности А отвечают исследования по оценке противотревожного действия только двух БД (диазепам, хлордиазепоксид). В то же время, в литературе имеются сведения о результатах исследования других препаратов этой группы, имевших разный уровень доказательности. Так, результаты мультицентровых исследований (уровень доказательности В) показали, что алпразолам и клоназепам являются эффективными средствами в терапии панического расстройства. По данным, полученным D.L. Dunner (1986) и R. Noyes (1996), анксиолитический эффект алпразолама превосходил плацебо и был сопоставим с эффектом диазепама (уровень доказательности В). В работе D. Charney, S. Woods (1989) лоразепам был равен по эффективности алпразоламу и оба превосходили плацебо (уровень доказательности В). Эффективность клоназепама при лечении социальных фобий превосходила плацебо (уровень доказательности В). Выяснены также преимущества комбинации антидепрессантов и БД по сравнению с монотерапией антидепрессантами (уровень доказательности В).

Ряд плацебо-контролируемых исследований по оценке эффективности БД в качестве снотворных средств свидетельствует, что эти препараты достоверно сокращали (по сравнению с плацебо) период засыпания, а общая продолжительность сна при их приеме увеличивалась недостоверно, в среднем на 30 мин. При этом сами пациенты, участвовавшие в этих исследованиях, сообщали о значительном увеличении продолжительности сна после приема БД-снотворных. Это характерно и для других исследований, касающихся снотворного эффекта транквилизаторов: использующиеся рейтинги

для оценки количества и качества сна надежно коррелируют с объективными показателями сна. Более того, двойные слепые плацебо-контролируемые рандомизированные исследования демонстрируют, что эффекты валерианы на сон включают улучшение качества сна, удлинение времени сна и уменьшение времени периода засыпания. В одном из последних метаанализов в 16 рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях с участием 1093 пациентов показано, что валериана улучшает качество сна у больных, страдающих бессонницей, не вызывая при этом каких-либо побочных эффектов. Таким образом, при бессоннице, валериана является более безопасной альтернативой БД.

Большое количество исследований посвящено фабомотизолу — отечественному селективному анксиолитику небензодиазепинового ряда. Эффективность и безопасность фабомотизола подтверждены результатами экспериментальных и клинических исследований. Одним из первых исследований фабомотизола было сравнение эффективности и переносимости препарата по сравнению с диазепамом у пациентов с ГТР. Исследование показало бóльшую анксиолитическую эффективность фабомотизола и меньшее количество побочных эффектов при его приеме по сравнению с диазепамом (уровень доказательности В). Аналогичные результаты позже были получены в сравнительном исследовании фабомотизола и диазепама у пациентов с ГТР. Оценка эффективности и безопасности фабомотизола в терапии ГТР проводилась в рамках открытой многоцентровой программы. В результате было показано, что фабомотизол уменьшает выраженность тревожной симптоматики в среднем более чем на 60% (по данным как объективных, так и субъективных методов оценки) и вызывает ремиссию в среднем у 54,3% больных. Многочисленные исследования показывают хорошие результаты применения фабомотизола в терапевтической, кардиоваскулярной (в силу наличия кардиопротекторного и антиаритмического действия) и гинекологической практике.

В настоящее время на фабомотизол получены патенты Российской Федерации, Соединенных Штатов Америки, Европы и Японии.

Взаимодействия и комбинированная терапия

В отношении характера взаимодействия отдельных препаратов этой группы с другими ЛС психотропного и непсихотропного ряда установлены следующие данные.

Бензодиазепиновые транквилизаторы

Диазепам, хлордиазепоксид усиливают действие алкоголя и средств, угнетающих ЦНС (наркотические анальгетики, наркозные, снотворные, нейролептики с выраженным седативным действием), а также миорелаксантов, трициклических антидепрессантов, противосудорожных средств, антигистаминных ЛС с седативным эффектом. Антациды могут понижать скорость, но не степень всасывания диазепама. Может ослабляться эффект леводопы. Циметидин, содержащие эстрогены пероральные контрацептивы, дисульфирам и эритромицин замедляют метаболизм диазепама в печени, увеличивают его концентрацию в крови и задерживают выведение.

Нитразепам. Карбамазепин укорачивает $T_{1/2}$ нитразепама, способствуя таким образом снижению концентрацию нитразепама в крови. Сочетание с клозапином усиливает вероятность угнетения дыхания и развития острой дыхательной недостаточности. Циметидин удлиняет $T_{1/2}$ нитразепама и может повышать его концентрацию в крови.

Оксазепам усиливает эффект средств, угнетающих ЦНС, в том числе снотворных, противосудорожных препаратов, алкоголя и др.

Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин при одновременном применении с леводопой снижает эффективность леводопы у больных паркинсонизмом. Отмечается взаимное усиление эффекта при одновременном применении

антипсихотических, противоэпилептических или снотворных средств, а также центральных миорелаксантов, наркотических анальгетиков, этанола. Ингибиторы микросомального окисления повышают риск развития токсических эффектов бромдигидрохлорфенилбензодиазепина. На фоне одновременного назначения клозапина возможно угнетение дыхания.

Лоразепам при одновременном применении с этанолом и содержащими этанол препаратами усиливает угнетающее действие на ЦНС; возможно развитие психомоторного возбуждения, агрессивности, патологического опьянения (развитие этого состояния не зависит от количества принятого этанола). При одновременном применении усиливается действие деполяризующих миорелаксантов.

Клоназепам. Происходит взаимное усиление эффектов антипсихотических ЛС, трициклических антидепрессантов (ТЦА), противоэпилептических и снотворных ЛС, общих анестетиков, наркотических анальгетиков, миорелаксантов и этанола. Снижает эффективность **леводопы** у больных паркинсонизмом. При одновременном применении с вальпроевой кислотой может привести к развитию эпилептического статуса малых припадков. Ингибиторы микросомального окисления, удлиняя $T_{1/2}$ этого препарата, повышают риск развития токсических эффектов. Индукторы микросомальных ферментов печени (барбитураты, фенитоин или карбамазепин) ускоряют метаболизм клоназепама. Наркотические анальгетики усиливают эйфорию, приводя к нарастанию психологической зависимости от препарата. Сочетание с гипотензивными ЛС может вызывать резкое снижение артериального давления. На фоне одновременного назначения клозапина возможно угнетение дыхания.

Тофизопам. Одновременное применение такролимуса, сиролимуса, циклоспорина и тофизопама противопоказано. Концентрация в плазме крови препаратов, которые метаболизируют CYP3A4, может увеличиться при одновременном приеме с тофизопамом. Применение с препаратами, подавляющими функции ЦНС (анальгетики, средства общей анестезии, антидепрессанты, H_1-антигистаминные, седативные, снотворные, антипсихотические), усиливает их эффекты (например, седативный или угнетение дыхания). Индукторы печеночных ферментов (алкоголь, никотин, барбитураты, противоэпилептические средства) могут усилить метаболизм тофизопама, что может привести к снижению его концентрации в плазме крови и ослаблению терапевтического эффекта. Некоторые противогрибковые препараты (кетоконазол, итраконазол) могут замедлить печеночный метаболизм тофизопама, что приводит к увеличению его концентрации в плазме крови. Некоторые антигипертензивные препараты (клонидин, антагонисты кальциевых каналов) могут усилить эффекты тофизопама. Антацидные средства могут влиять на всасывание тофизопама. Циметидин и омепразол угнетают метаболизм тофизопама. Пероральные контрацептивные средства могут снижать интенсивность метаболизма тофизопама. Тофизопам ослабляет угнетающее действие алкоголя на ЦНС.

Алпразолам. Отмечено взаимное усиление эффекта при одновременном назначении антипсихотических (нейролептических), противоэпилептических или снотворных лекарственных средств, а также центральных миорелаксантов, наркотических анальгетиков, этанола и лекарственных средств для общей анестезии. Ингибиторы микросомального окисления ферментов печени повышают, а индукторы снижают концентрацию алпразолама в плазме (возможно изменение эффективности алпразолама). Препарат может усиливать снижение артериального давления на фоне гипотензивных ЛС. При одновременном назначении с клозапином возможно усиление угнетения дыхания. Снижает эффективность леводопы у больных паркинсонизмом. Может повышать токсичность зидовудина.

Этифоксин потенцирует действие препаратов, угнетающих ЦНС (в том числе опиоидных анальгетиков, барбитуратов, снотворных препаратов, антигистаминных средств, нейролептиков), усиливает воздействие этанола.

Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин совместим с другими препаратами, вызывающими угнетение функции ЦНС (снотворные, противосудорожные, нейролептические), но при комплексном применении необходимо учитывать взаимное усиление их действия. Снижает эффективность леводопы у больных паркинсонизмом. Ингибиторы микросомального окисления повышают риск развития токсических эффектов. Индукторы микросомальных ферментов печени уменьшают эффективность. Увеличивает концентрацию имипрамина в сыворотке крови. Может усиливать эффект гипотензивных препаратов.

Небензодиазепиновые транквилизаторы

Тетраметилтетраазабициклооктандион усиливает эффект снотворных средств, совместим с нейролептиками, транквилизаторами бензодиазепинового ряда снотворными средствами, антидепрессантами.

Мепротан* при одновременном применении с препаратами, оказывающими угнетающее влияние на ЦНС, усиливает их действие. Препарат потенцирует эффекты алкоголя, анальгетиков, нейролептиков, средств для наркоза, снотворных и гипотензивных препаратов, периферических миорелаксантов.

Фабомотизол не оказывает влияния на наркотический эффект этанола и гипнотическое действие тиопентала натрия. Потенцирует противосудорожный эффект карбамазепина. Вызывает усиление анксиолитического действия диазепама.

Буспирон. При сочетании препарата с ингибиторами МАО возможно развитие гипертонического криза.

Гидроксизин усиливает угнетающее действие на ЦНС наркотических анальгетиков, барбитуратов, транквилизаторов, снотворных средств (требуется индивидуальный подбор дозы), алкоголя. Препятствует развитию прессорного эффекта эпинефрина, противосудорожной активности фенитоина, действию бетагистина и блокаторов холинэстеразы. Ослабляет побочные эффекты (со стороны ЖКТ) теофиллина и β_2-адреномиметиков.

Бенактизин усиливает действие барбитуратов, снотворных средств, анальгезирующих средств, местно-анестезирующих препаратов.

Транквилизаторы, как известно, имеют широкое применение не только в психиатрической, но и в общей медицинской практике. Это заставляет рассмотреть, прежде всего, показатели безопасности их использования при комбинации с препаратами из других групп и классов (**табл. 8.8**).

Побочные эффекты

Обычно пациенты хорошо переносят транквилизаторы и имеют широкий терапевтический коридор. Тем не менее следует отметить как возможные побочные эффекты, связанные с индивидуально-генетическими особенностями и превышением доз, так и осложнения в виде синдрома отмены. Отдельную группу осложнений представляет синдром зависимости, описанный ниже (см. раздел «Противопоказания и предостережения»).

При передозировке установлен однотипный механизм действия БД-препаратов, как на $БД_1$-, так и на другие рецепторы. Например, действие этих ЛС на соответствующие рецепторы в коре мозга может вызвать когнитивные и психомоторные нарушения. Воздействие на БД-рецепторы пирамид, в свою очередь, может сопровождаться миорелаксацией и нарушением координации. Бензодиазепиновые снотворные действуют, как известно, на рецепторы ретикулярной активирующей системы, но если подавление этой системы происходит длительно, то результаты седативного эффекта наблюдаются и в дневные часы. Вместе с тем прием БД не приводит к одинаковой степени угнетения разных отделов ЦНС. Таким образом, наиболее частыми побочными эффектами следует считать психомоторную заторможенность, некоторые нарушения координации и сонливость.

На начальных этапах лечения обычно проявляется седативный эффект, который самостоятельно исчезает в течение

Таблица 8.8. Взаимодействие бензодиазепиновых транквилизаторов с другими лекарственными средствами

Группа препаратов	Характер взаимодействия
Центральные адреномиметики (клонидин, метилдопа, гуанфацин)	Усиление гипотензивного эффекта центральных адреномиметиков
Периферические α-адреноблокаторы (фентоламин*, тропафен*, индорамин*)	Усиление гипотензивного эффекта периферических α-адреноблокаторов и седативного действия бензодиазепинов
Блокаторы медленных кальциевых каналов	Ослабление эффектов дилтиазема при сочетании с диазепамом. Усиление эффектов мидазолама при сочетании с дилтиаземом и верапамилом
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	Усиление гипотензивного эффекта
Адреномиметики (эпинефрин, норэпинефрин, фенилэфрин)	Уменьшение гипотензии, вызванной передозировкой диазепама, при введении норэпинефрина
Антиаритмические средства	Потенцирование терапевтического эффекта антиаритмических препаратов классов Ib (лидокаин) и IV (дилтиазем)
Сердечные гликозиды	Потенцирование кардиотропных эффектов сердечных гликозидов
Метилксантины (теофиллин, аминофиллин)	Возможно небольшое повышение АД. Ослабление эффектов теофиллина. Восстановление функций ЦНС после приема больших доз диазепама при внутривенном введении аминофиллина
Блокаторы H_2-рецепторов гистамина (циметидин)	Потенцирование эффектов диазепама, хлордиазепоксида, медазепама, алпразолама
Мочегонные препараты	Усиление артериальной гипотензии
Антикоагулянты непрямого действия (варфарин)	Ослабление антикоагулянтного эффекта
Антимикробные средства	Усиление эффектов алпрозолама и мидазолама при комбинации с изониазидом. Ослабление эффектов диазепама при комбинации с рифампицином
Пероральные сахароснижающие препараты	Потенцирование эффекта пероральных сахароснижающих препаратов
Пероральные контрацептивы	Снижение эффективности контрацепции. Усиление эффектов бензодиазепинов

нескольких недель по мере развития анксиолитического действия. Некоторые пациенты (ввиду индивидуальной чувствительности) могут реагировать на начало терапии растерянностью, транзиторной гипотонией и головокружениями, а также расстройствами со стороны ЖКТ. Начало терапии может сопровождаться возникновением психической расторможенности — манифестация состояния сопровождается враждебностью, агрессивностью, дисфорией и потерей контроля над собственными действиями. Частота возникновения этих явлений составляет менее 1%, и они возникают по большей части при сочетании с приемом алкоголя. Это же касается и психомоторных расстройств, в развитии этого вида осложнений доказана ведущая роль алкоголя при совместном использовании с БД. У больных, длительно принимающих минимальные терапевтические дозы БД, снижается качество визуально-пространственных видов деятельности и ухудшается внимание. Как правило, пациенты субъективно не ощущают снижения своих познавательных возможностей. У больных пожилого возраста эти процессы прогрессируют медленно и проявляются через несколько лет приема БД. Транквилизаторы считают достаточно безопасными препаратами, при их передозировке не описано летальных исходов.

Тяжесть интоксикации при сочетанном злоупотреблении транквилизаторов с угнетающими ЦНС препаратами других групп больше зависит от вида и количества сопутствующего препарата, чем от дозы БД. При комбинации БД с этанолом, барбитуратами или наркотиками передозировка может привести к летальному исходу.

Синдром отмены бензодиазепиновых транквилизаторов

Все бензодиазепиновые транквилизаторы в той или иной степени могут вызывать это патологическое состояние. Оно, как правило, протекает в виде различных расстройств ЖКТ, гипергидроза, тремора, сонливости, головокружения, цефалгии, гиперакузии, раздражительности. В ряде случаев при отмене ЛС отмечают появление таких тяжелых симптомов, как выраженная и продолжительная депрессия, галлюцинации, опистотонус, хореоатетоз, миоклонус, делириозные состояния с кататоническими включениями и др. Синдром отмены развивается редко, если курс терапии БД-препаратами не превышал 3–4 нед. Выделено **три типа синдромов**, возникающих после прекращения приема БТ. Эти расстройства становятся более заметными при резкой отмене препарата.

- **Рецидив состояния тревоги**. Чаще всего начинается по прошествии нескольких недель, реже 1–2 мес, и длится неопределенно долго с колебаниями его тяжести, поскольку большинство тревожных расстройств являются хроническими.
- **«Рикошетные» расстройства**. Этот психопатологический феномен отражает интенсификацию первоначальных симптомов. Такие расстройства возникают в промежутке от нескольких дней до нескольких недель после прекращения приема препарата и сохраняются также от нескольких дней до недель. Уровень симптоматики возвращается к исходному, то есть «рикошет» заменяет рецидив. Следует учитывать, что «рикошеты» тревоги могут возникать между приемами препаратов с высокой жирорастворимостью и высокой потентностью но с коротким периодом полувыведения (например, алпразолам). Прием таких средств каждые 2–3 ч не обязательно является признаком злоупотребления ими а, возможно, просто отражает быстрое начало и окончание их эффекта.
- Иногда возникают **новые психопатологические и вегетативные симптомы**, которые не являлись компонентами исходного расстройства. Эти расстройства развиваются в течение нескольких часов/первых дней после прекращения приема БД короткого действия, или в период от одной до двух недель после резкого прекращения при предшествующем использовании препаратов длительного действия. Обострения обычно длятся нескольких дней для лекарств короткого действия и 1–2 нед для БД длительного действия, хотя ослабленные симптомы абстиненции могут наблюдаться у данной категории больных даже через один год после прекращения приема препарата. Ниже приведены ранжированные по частоте возможные проявления синдрома отмены:
  — тревога;
  — раздражительность;
  — бессонница;
  — гиперакузия;
  — тошнота;
  — трудность концентрации;
  — тремор;
  — деперсонализация;
  — гиперестезия;
  — миоклонус;
  — бредовые расстройства;
  — судорожные припадки.

Наличие обострений, вероятно, является закономерным следствием нарушений происходящих в БД-рецепторах, которые прежде были адаптированы к хроническому приему БД-препаратов. Дополнительным фактором, способствующим рецидиву диссомнии после прекращения долгосрочной терапии препаратами бензодиазепинового ряда, обладающих свойствами гипнотиков, может быть нарушение регуляции эндогенных ритмов мелатонина.

В предложенных к настоящему времени вариантах купирующей терапии

обострений, возникающих после отмены или полного снятия БД-препаратов, рассматривается несколько возможностей. Так, по мнению ряда исследователей, в этих случаях допускается реконструкция предыдущей дозы препарата с последующей медленной его отменой. Возможна замена препарата на БД длительного действия, либо замена на другой депрессант, желательно из числа действующих на БД-ГАМК-рецепторный комплекс. В этом контексте некоторые американские авторы отметили целесообразность применения стандартизированных протоколов ведения больных с назначением барбитуратов (например, фенобарбитала). Другая возможность оказания терапевтической помощи связана с применением мелатонина, поскольку использование пролонгированного мелатонина в суточной дозе 2 мг достоверно превосходило эффект плацебо-терапии, касавшийся содействия выводу БД-снотворных. При этом у большинства исследованных пациентов (78%) хорошее качество сна поддерживалось без возвращения к приему БД, но при наличии поддерживающей терапии мелатонином.

Далее приведено описание наиболее частых побочных эффектов, зарегистрированных при терапии препаратами рассматриваемых групп.

Производные бензодиазепина

Наиболее существенное осложнение на начальных этапах лечения — повышенный седативный и дозозависимый эффект. Даже при использовании стандартных доз препаратов и ввиду индивидуальной чувствительности могут возникать такие явления, как растерянность, атаксия, ажитация, экзальтация, транзиторная гипотония, головокружения и желудочно-кишечные расстройства в силу замедления прохождения пищи в кишечнике.

Из числа иных, более редких нарушений укажем на нижеследующие.

- **Психомоторные расстройства**. В развитии этого вида осложнений доказана ведущая роль алкоголя при совместном приеме с БД.
- **Нарушения познавательных функций.** У больных, длительно принимающих минимальные терапевтические дозы БД, снижается качество визуально-пространственных видов деятельности и ухудшается внимание. Как правило, больные не ощущают снижения своих познавательных возможностей, и это не сказывается на субъективном самочувствии. Риск состоит в том, что у больных пожилого возраста эти процессы прогрессируют медленно, накапливаются и проявляются через несколько лет приема БД отчетливым снижением познавательных функций.
- **Осложнения со стороны органов кроветворения** (встречаются редко): лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз (озноб, гипертермия, боль в горле, чрезмерная утомляемость или слабость), анемия, тромбоцитопения.
- **Пищеварительная система**: сухость во рту или слюнотечение, изжога, тошнота, рвота, снижение аппетита, запоры или диарея; нарушение функции печени, повышение активности печеночных трансаминаз и щелочной фосфатазы (ЩФ), желтуха.
- **Мочеполовая система**: недержание мочи, задержка мочи, нарушение функции почек, снижение либидо, дисменорея.
- **Аллергические реакции**: кожная сыпь, зуд.

Общей рекомендацией по редукции суточной дозы БД-лекарств для исключения появления синдрома отмены является возможность достаточно быстрого снижения на 50% от принимаемой больным, но последующее снижение надо проводить медленнее (на 10–20% новой дозировки каждые 4–5 дней).

Терапия БТ может быть длительной (годами) у следующих категорий:

- больные пожилого возраста, у которых низкие и постоянные дозы БД полностью редуцируют симптоматику;
- больные с хроническими неврологическими и соматическими заболеваниями, контролируемыми препаратами;
- больные, у которых применение БД в непостоянных и дробных дозах приводит не только к редукции симптоматики, но и к улучшению функционирования и качества жизни.

Небензодиазепиновые транквилизаторы

Тетраметилтетраазабициклооктандион. Побочные эффекты крайне редки и, как правило, не требуют отмены препарата. Кратковременная гипотензия, слабость, головокружение, гипотермия (на 1–1,5 °С), диспептические явления, аллергические реакции (кожный зуд).

Мепротан°: аллергические реакции (кожная сыпь), ангионевротический отек, холестатическая желтуха, поражение крови, диспепсия, сонливость, чувство разбитости, тяжести в конечностях, нарушение координации движений. Привыкание к препарату. Возможны гипосаливация, тошнота, рвота, диарея, боли в животе, кожный зуд, сыпь, крапивница, артериальная гипотония, брадикардия, тахикардия, аритмия; редко — головная боль, слабость, сонливость, шаткость походки, головокружение, парадоксальное возбуждение, гипорефлексия, нервозность, бессонница, нарушение памяти и внимания, парестезия, атаксия, нарушения зрения, ангионевротический отек, бронхоспазм, угнетение дыхания, мультиформная эритема и эксфолиативный дерматит, лейкопения, тромбоцитопения, эозинофилия, апластическая анемия.

Фабомотизол. В качестве побочных действий возможны аллергические реакции.

Буспирон. Возможно головокружение, головная боль, синдром двигательного беспокойства; редко встречаются нечеткость зрения, снижение способности к концентрации внимания, сухость во рту, миалгия, мышечные спазмы, мышечные судороги и ригидность.

Гидроксизин. Со стороны органов чувств — сонливость, слабость (в первые дни приема), головная боль, головокружение. Редко: повышенное потоотделение, тахикардия, тошнота, аллергические реакции, сухость во рту, задержка мочеиспускания, запор, нарушение аккомодации глаза.

Бенактизин°. Со стороны нервной системы и органов чувств: мидриаз, эйфория, головокружение. Со стороны органов ЖКТ: сухость во рту, онемение языка и неба (при приеме внутрь), тошнота, запор. Возможны также тахикардия, задержка мочеиспускания.

Согласно современным рекомендациям, при отмене терапии транквилизаторами необходимо соблюдать следующие условия:

- чтобы избежать злоупотребления, необходимо разработать четкую схему терапевтического применения препарата, ограничив длительность курса и дозу;
- подбирать препарат с учетом максимальной пользы в конкретном случае и возможных отрицательных моментов лечения;
- учитывая перекрестную толерантность, свойственную бензодиазепинам, возможна замена одного препарата на другой с использованием метода эквивалентных доз (например, короткоживущий на длительноживущий бензодиазепин);
- постепенное медленное уменьшение дозировок (4–6 нед), тщательный контроль за возможным появлением симптомов отмены;
- решение вопроса об альтернативном лечении (психотерапия, поведенческая терапия или медикаментозные назначения);
- поддержание духа сотрудничества в отношении с больным, укрепление комплаенса, то есть добровольное следование пациента предписанному ему режиму лечения;
- ограничение применения у лиц со склонностью к личностным тревожным реакциям или с признаками зависимости от психоактивных веществ (алкоголь, наркотики, психостимуляторы и т.д.);
- ограничение применения у лиц с гипертрофированной установкой на лечение и склонностью к самолечению.

Противопоказания и предостережения

Бензодиазепиновые транквилизаторы

Противопоказания

Не рекомендуется использование бензодиазепинов при беременности, а также

проведение монотерапии при сочетании симптомов тревоги и депрессии (возможны суицидальные попытки). В связи с возможностью развития парадоксальных реакций, в том числе агрессивного поведения, с осторожностью назначать пациентам с личностными и поведенческими нарушениями, а также в детской и геронтологической психиатрической практике.

Предостережения

Применение у детей в возрасте до 14 лет допустимо только в четко обоснованных случаях, продолжительность лечения должна быть минимальной. При длительном применении необходимо периодически контролировать картину периферической крови и функцию печени. При неконтролируемом длительном приеме развивается зависимость от бензодиазепиновых производных. Не следует применять водителям транспортных средств и людям, деятельность которых требует быстрой психической и физической реакции, а также связана с повышенной концентрацией внимания. В период приема препаратов недопустимо употребление алкогольных напитков.

Небензодиазепиновые транквилизаторы

Противопоказания

Все препараты данной группы противопоказаны при беременности.

Тетраметилтетраазабициклооктандион: возможна индивидуальная непереносимость.

Мепротан*: противопоказан при эпилепсии (большие эпилептические припадки), наркомании, склонности к аллергическим реакциям.

Фабомотизол можно назначать только взрослым. Противопоказан при беременности, в период лактации.

Буспирон противопоказан при гиперчувствительности, тяжелых нарушениях функции почек и печени, глаукоме, *myasthenia gravis*.

Гидроксизин: глаукома, гипертрофия предстательной железы с клиническими проявлениями (в том числе затруднением мочеиспускания, запором), миастения, деменция, склонность к судорожным припадкам, почечная и/или печеночная недостаточность. Гиперчувствительность, в том числе к ***цетиризину***, ***аминофиллину*** или ***этилендиамину***

Бенактизин*: противопоказан при гиперчувствительности, артериальной гипотензии, почечной недостаточности, закрытоугольной глаукоме, аденоме предстательной железы. Ограниченно применим в детском и пожилом возрасте

Бензодиазепиновая зависимость

Истинная физическая зависимость от БД при употреблении их в терапевтических дозах развивается редко, особенно при длительности приема менее трех месяцев. Ряд авторов, основываясь на клиническом опыте, полагают, что диазепам, алпразолам и лоразепам вызывают зависимость чаще, чем клоназепам, хлордиазепоксид, клоразепам, галазепам*, оксазепам и празепам*. Физическая зависимость и абстинентный синдром свидетельствуют о том, что больной в течение одного месяца и более принимал ЛС в дозе по крайней мере в 2–3 раза выше терапевтической.

Клиническая картина бензодиазепинового абстинентного синдрома в основном такая же, как при отмене барбитуратов и других снотворных. Некоторые, однако, полагают, что для бензодиазепинового абстинентного синдрома более характерны миоклонические подергивания, гиперакузия и дневное недержание мочи.

Настоящее привыкание к бензодиазепинам возникает обычно у ограниченного количества больных с расстройствами личности, у злоупотребляющих другими психоактивными средствами.

Особое внимание при назначении БТ должно быть уделено особенностям личности и поведенческому профилю пациента, что позволит избежать случаев злоупотребления этими лекарствами (**табл. 8.9**).

Поведение «истинно зависящего» отличается от поведения обычного человека, принимающего бензодиазепины: в отличие от обычных пациентов, которые либо придерживаются назначенных доз и сроков, либо их сокращают, зависимые склонны превышать дозы и удлинять

Таблица 8.9. Характеристика лиц, принимающих бензодиазепиновые транквилизаторы для лечения и употребляющих эти лекарственные средства с немедицинской целью

Лица, принимающие БТ с терапевтической целью	Лица, принимающие БТ с токсикоманической целью
Чаще женщины в возрасте 50 лет и старше	Чаще мужчины в возрасте от 20 до 35 лет
Принимают БД по назначению и под контролем врача по поводу конкретного заболевания	Принимают БД по назначению врача или без назначения, но не по поводу конкретного заболевания, самостоятельно назначают себе препараты с целью искусственной стимуляции
Обычно принимают только в предписанных дозировках	Превышают рекомендованные дозы
Принимают только БД	Обычно злоупотребляют несколькими препаратами, а БД принимают в сочетании с алкоголем, наркотическими препаратами и др.
Толерантность обычно не формируется	Обычно толерантность быстро формируется, больные стремятся наращивать дозы для получения желаемого эффекта.
Тяготятся седативным эффектом БД	Стремятся потенцировать седативный эффект БД
Редко принимают диазепам в дозе свыше 40 мг/сут	Часто принимают диазепам в дозе 80–120 мг/сут и более
Риск возникновения выраженного синдрома отмены незначителен	Часто возникает выраженный синдром отмены
Прием препаратов не вызывает значительных соматических или социальных проблем	Употребление препаратов приводит к проблемам со здоровьем и в социальной сфере
Не стремятся получить рецепты нелегальным путем	Часто достают препараты и рецепты на них нелегально

лечение. Склонность к формированию зависимости, по мнению многих авторов, зависит от ряда психологических особенностей (склонности к катастрофичности мышления, опасений, что уменьшение доз препарата может привести к катастрофе личности; чрезмерная акцентированность внимания на телесных симптомах, которые ошибочно определяются и затем интерпретируются, в частности, как возможная вина за отмену препарата). Некоторым пациентам бензодиазепины представляются единственно возможным путем контроля вегетативного возбуждения, в то время как другие стратегии преодоления стресса у них отсутствуют. Некоторые исследования показали, что синдром отмены чаще наблюдают у больных с пассивно-зависимыми чертами личности. Тем не менее зависимость наблюдается значительно чаще, если сам больной злоупотреблял ранее алкоголем или транквилизаторами (снотворными) либо ими злоупотребляют его родственники.

Способы лечения бензодиазепинового абстинентного синдрома

- Назначение замещающих доз барбитуратов.
- Возврат к привычной дозе бензодиазепина и ее постепенное снижение (на 10–20% каждые 2–3 сут).
- Замена принимаемого бензодиазепина на препарат длительного действия (например, ***празепам***) с последующим постепенным снижением дозы.

Список литературы

1. *Аведисова А.С., Чахава В.О., Лесс Ю.Э. и соавт. Новый анксиолитик «Афобазол» при терапии генерализованного тревожного расстройства (результаты сравнительного исследования с диазепамом) // Психиатрия и психофармакотерапия (экстравыпуск). – 2006. – № 3. – С. 13–16.*

2. Авруцкий Г.Я., Александровский Ю.А. и др. Применение нового транквилизатора феназепама в психиатрической практике // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 1979. — № 3. — С. 344–350.
3. Александровский Ю.А. Клиническая фармакология транквилизаторов. — М.: Медицина, 1973. — 335 с.
4. Александровский Ю.А., Краснов В.Н., Незнанов Н.Г. и др. Эффективность этифоксина в сравнении с феназепамом при лечении пациентов с расстройствами адаптации (открытое рандомизированное контролируемое исследование) // Российский психиатрический журнал. — 2010. — № 1. — С. 80–84.
5. Александровский Ю.А., Аведисова А.С., Павлова М.С. О вегетотропном эффекте грандаксина при лечении невротических расстройств в общесоматической практике // Терапевтический архив. — 1998. — № 10. — С. 76–78.
6. Биологические методы терапии психических расстройств (доказательная медицина — клинической практике) / Под общ. ред. С.Н. Мосолова. — М.: Изд-во «Социально-политическая мысль», 2012. — 1080 с.
7. Бондарев В.Г., Ширяев Г.П., Павлова Е.Н. Алпразолам как средство экстренной помощи при острых стрессовых расстройствах (практические наблюдения) // Современная терапия психических расстройств. — 2007. — № 4. — С. 6–8.
8. Вейн А.М., Артеменко А.Р., Окнин В.Ю., Поморцева И.В. Эффективность грандаксина в коррекции психовегетативных расстройств // Клиническая медицина. — 1999. — № 6. — С. 41–45.
9. Карвасарский Б.Д. Неврозы. — М.: Медицина, 1990. — 576 с.
10. Лапин И.П. Нейрохимическая мозаика тревоги и индивидуализация психофармакотерапии. — Тревога и обсессии / Под ред. А Б. Смулевича Росс. акад. мед. наук. Научн. центр психич. здоровья. — М., 1998. — С. 12–20.
11. Незнамов Г.Г., Сюняков С.А., Телешева Е.С. Терапевтическое действие и эффективность феварина (флувоксамина) у больных с непсихотическими тревожными и апатоадинамическими депрессиями // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2001. — № 8. — С. 19–24.
12. Психиатрия / Под редакцией Р. Шейдера. Пер. с англ. — М.: Практика, 1998. — 485 с.
13. Середенин С.Б., Бадыштов Б.А., Незнамов Г.Г. и др. Прогноз индивидуальных реакций на эмоциональный стресс и бензодиазепиновые транквилизаторы, 2001.
14. Середенин С.Б., Воронин М.В. Нейрорецепторные механизмы действия афобазола // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2009. — Т. 72. — Вып. 1. — С. 3–11.
15. Середенин С.Б., Воронина Т.А., Незнамов Г.Г. и др. Фармакогенетическая концепция анксиоселективного эффекта // Вестник РАМН. — 1998. — № 11. — С. 3–6.
16. Смулевич А.Б., Дробижев М.Ю., Иванов С.В. Клинические эффекты бензодиазепиновых транквилизаторов в психиатрии и общей медицине. — М.: Медиа Сфера, 2005.
17. Смулевич А.Б., Дубницкая Э.Б., Ильина Н.А. Расстройства личности: актуальные аспекты систематики, динамики и терапии // Психиатрия. — 2003. — № 5. — С. 7–16.
18. Смулевич А.Б., Иванов С.В., Дробижев М.Ю. Бензодиазепины: история и современное состояние проблемы // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2004. — № 5. — С. 2–6.
19. Сюняков Т.С., Сюняков С.А., Дорофеева О.А. Механизмы анксиогенеза и терапия тревоги // Психиатрия и психофармакотерапия: научно-практический журнал. — 2011. — № 6. — С. 9–14.
20. Татаренко О. Селективный анксиолитик афобазол: обзор доказательной базы // Здоровье Украины. — 2012. — № 5 — С. 44–45.
21. Ястребов Д.В. Алпразолам сегодня: 30 лет дискуссии об индивидуальных показаниях и безопасности // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2012. — № 1 — С. 62–68.

22. Bent S., Padula A., Moore D., et al. Valerian for sleep: a systematic review and meta-analysis // Am J Med. — 2006. — Vol. 119. — N 12. — P. 1005–1012.
23. Bermack J.E., Debonnel G. Effects of OPC-14523, a combined sigma and 5-HT1a ligand, on pre- and post-synaptic 5-HT1a receptors // J. Psychopharmacol. — 2007. — Vol. 21. — P. 85–92.
24. Charnyy D.S., Woods S.W. Benzodizepine treatement of panic disorder: a comparison of alprozolam and lorazepam // J. Clin. Psychiatry — 1989 — Vol. 50. — P.418–423.
25. Cloos J.M., Ferreira V «Current use of benzodiazepines in anxiety disorders» // Current Opinion in Psychiatry. — 2009. — Vol. 22. — N. 1. — P. 90–95.
26. Curran H.V., Collins R., Fletcher S. et al. Older adults and withdrawal from benzodiazepine hypnotics in general practice: effects on cognitive function, sleep, mood and quality of life // Psychological Medicine. — 2003. — Vol. 33 — N 7. — P. 1223–1237.
27. Feltner D., Fieve R., Pande A. Efficacy of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder: double-blind, placebo-controlled comparison of BID versus TID dosing // J. Clin. Psychopharmacol. — 2005. — Vol. 25. — N. 2. — P. 151–158.
28. Davidson J.R. Pharmacotherapy of social phobia // Acta Psychiatr Scand. — 2003. — Supple 417. — P. 65–71.
29. Davidson J.R. T., Potts N., et al. Treatement of social phobia with clonazepam and placebo // J. Clin. Psychiatry. — 1993. — Vol. 13. — P. 423–428.
30. DeMartinis N., Rynn M., et al. Prior benzodiazepine use and buspirone response in the treatment of generalized anxiety disorder // J. Clin. Psychiatry. — 2000. — Vol. 61. — P. 91–94.
31. Denis C., Fatseas M., Lavie E., Auriacombe M. Pharmacological interventions for benzodiazepine monodependence management in outpatients ettings (CochraneReview). — 2006 The CochraneLibrary. — Issue 3. — JohnWiley & Sons, Ltd.
32. Donath F., Quispe S., Diefenbach K. et al. Critical evaluation of the effect of valerian extract on sleep structure and sleep quality // Pharmacopsychiatry. — 2000. — N 33. — P. 47–53.
33. Schulz H., Stolz C., Muller J. The effect of valerian extract on sleep polygraphy in poor sleepers: a pilot study // Pharmacopsychiatry 1994. — N 27. — P. 147–151.
34. Dunner D.L., Ishiki D., Avery D. et al. Effect of alprozolam and diazepam on anxiety and panic atacs in panic disorder: a control study // J. Clin. Psychiatry. — 1986. — Vol.47. — P. 458–460.
35. Feltner D.E., Crockatt J.G., Dubovsky S J et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose, multicenter study of pregabalin in patients with generalized anxiety disorder // J Clin sychopharmacol. — 2003. — N 23. — P. 240–249.
36. Feltner D.E., Liu-Dumaw M., Schweizer E., Bielski R. Efficacy of pregabalin in generalized social anxiety disorder: results of a double-blind, placebocontrolled, fixed-dose study // Int Clin Psychopharmacol. — 2011. — Vol. 26. — N 4. — P. 213–220.
37. Furukawa T.A., Streiner D.L., Young L.T.: Antidepressant and benzodiazepine for major depression (Cochrane Review). — Cochrane Database Syst Rev. — 2002. — CD110126.
38. Hantouche E.-G., Ferreri M. Эффективность гидроксизина при генерализованной тревоге // Психиатрия и Психофармакотерапия. — 2000. — Т. 2, 3. — С. 124–125.
39. Heather N., Bowie A., Ashton H. et al. Randomised controlled trial of two brief interventions against long-term benzodiazepine use: outcome of intervention // Addiction Research and Theory. — 2004. — Vol. 12 — N 2. — P. 141–154.
40. K. Rickels, M. Pollack, D. Feltner et al. Pregabalin for treatment of generalized anxiety disorder: a 4-week, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of pregabalin and alprazolam // Arch Gen Psychiat. — 2005. — Vol. 62. — N 9. — P. 1022–1030.
41. Kasper S., Herman B., Nivoli G. et al. Efficacy of pregabalin and venlafaxine-XR in generalized anxiety disorder: results of a double-blind, placebo controlled 8-week trial // Int Clin Psychopharmacol. — 2009. — Vol. 24 — N 2. — P. 87–96.
42. Khan A., Farfel G.M., Brock J.D. Efficacy and safety of pregabalin for the treatment

of GAD in elderly patients // Ann Meeting of APA. — Toronto. — 2006. — P. 283–284.
43. Lydiard R. et al.. Efficacy study of paroxetine in panic disorders // Pharmacological Bulletin. — 1992. — Vol. 34. — P. 175–182.
44. Lydiard R.B., Rickels K., Herman B. et al. Comparative efficacy of pregabalin and benzodiazepines in treating the psychic and somatic symptoms of generalized anxiety disorder // Int J Neuropsychopharmacol. — 2010. — Vol. 13. — N 2. — P. 229–241.
45. Martin J.L., Sainz-Pardo M., Furukawa T.A., Martин-Sбnchez E., Seoane T., Galбn C. «Benzodiazepines in generalized anxiety disorder: heterogeneity of outcomes based on a systematic review and meta-analysis of clinical trials» // J. Psychopharmacol. — 2007. — Vol. 21. — N 7. — P. 774–782.
46. McKernan R. M., Rosahl T.W., Reynolds D.S. at al. Sedative but not anxiolytic properties of benzodiazepines are mediated by the GABA (A) receptor alpha1 subtype // Nature Neuroscience. — 2000. — N 6. — P. 587–592.
47. Montgomery S.A., Tobias K., Zornberg G.L. et al. Efficacy and safety of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder: a 6-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of pregabalin and venlafaxine // J Clin Psychiat. — 2006. —Vol. 67. — P. 771–782.
48. Moroz G., Rosenbaum J.F. Efficacy, safety and gradual discontinuation of clonazepam in panic disorder: a placebo controlled, multicenter study using optimized dosages // J. Clin. Psychiatry. — 1999. — Vol.60. — P. 604–612.
49. Noyes R. et al. Diazepam versus alprozolam // J. Clin. Psychiatry. — 1996. — Vol. 57. — P. 349–355.
50. Nutt D., Mandel F., Baldinetti F. Early onset anxiolytic efficacy after a single dose of pregabalin: double-blind, placebo- and active-comparator controlled evaluation [illegible] anxiety model // J Psychopharmacol. — 2009 — Vol. 23. — N. 8. — P. 867–873.
51. Oulis P., Mourikis I., Konstantakopoulos G. Pregabalin augmentation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder // Int Clin Psychopharmacol 2011 -- Vol. 26. -- N 4. P. 221-224
52. Pande A.C., Crockatt J.G., Feltner D.E. et al Pregabalin in generalized anxietydisorder a placebo controlled trial // Am J Psychiat. — 2003. — Vol. 160. — P. 533–540.
53. Parr J.M., Kavanagh D.J., Cahill L. et al Effectiveness of current treatment approaches for benzodiazepine discontinuation: a meta-analysis. — 2009. — Vol. 104. — N 1. — P. 13–24.
54. Pohl R.B., Feltner D.E., Fieve R.R., Pande A.C. Efcacy of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder: double-blind, placebo controlled comparison of BID versus TID dosing // J Clin Psychopharmacol. — 2005. — Vol. 25 — N. 2.
55. Rickels K., Rinn M., Pharmacotherapy of generalized anxiety disorder // J. Clin. Psychiatry. — 2005. — Vol. 63. — Supple 14. — P. 9–16.
56. Rosenbaum J.F. Attitudes forward benzodiazepins over the years // J. Clin. Psychiatry. — 2002. — Vol. 66. — Supple 2. — P. 4–8.
57. Sadock B.J., Sadock V.A. Kaplan G.I. Sadock's comprehensive textbook of psychiatry, 8th ed. — Lippincott Williams & Wilkins Publishers: Philadelphia, Baltimore, New York, London, Buenos Aires, Hong Kong, Sydney, Tokyo, 2005. — Vol. 1 — P. 1–2054; Vol. 2. — P. 2055–4064.
58. Voshaar O.R. C., Couvee J.E., van-Balkom A.J. et al. Strategies for discontinuing long-term benzodiazepine use: meta-analysis. British Journal of Psychiatry. — 2006. — Vol. 189. — P. 213–220.
59. Wagner A.K. P., Zhang F., Soumerai S.B. S. et al. Benzodiazepine use and hip fractures in the elderly: who is at greatest risk? // Archives of Internal Medicine. —2004. - Vol. 164. — N 14. — P. 1567–1572.
60. Weaver J, Mucly J, Shiovitz T et al. Adjunctive pregabalin after partial response to SSRI or SNRI in GAD: results of double-blind, placebo-controlled trial // European Neuropsychopharmacol. — 2009. - Vol. 19. — P. 593–598.

Глава 9. Снотворные средства (гипнотики)

Указатель описаний ЛС

[illegible]
[illegible]
[illegible]
[illegible]
[illegible]
[illegible]
[illegible]
[illegible]
[illegible]
[illegible]
Диазепам
[illegible]
Доксиламин*
[illegible]
[illegible]
[illegible]
[illegible]
[illegible]
[illegible]
[illegible]
[illegible]
[illegible]
[illegible]
[illegible]
[illegible]
[illegible]
[illegible]
Лоразепам
Мелатонин
[illegible]
[illegible]
[illegible]
[illegible]
[illegible]
[illegible]
[illegible]
[illegible]
[illegible]
[illegible]
[illegible]
[illegible]
Секобарбитал
Сонат
Соната*
Сомнекс*
Темазепам*
Тразодон
Талидомид
Триазолам*
Тримипрамин*
Фенобарбитал
Фенитоин
Флормидал*

Продолжение см. на с. 231

Фармакокинетические параметры и классификация

Гипнотики — самостоятельная группа препаратов, используемых для терапии нарушений сна. Эти препараты широко применяют как в психиатрии, так и в общей практике. Исходя из задач рациональной фармакотерапии, были сформулированы требования к эффективности и безопасности гипнотиков.

- Субъективная оценка пациентом качества сна и влияния применения препарата на дневное функционирование — важнейший критерий эффективности препарата.
- Гипнотик должен способствовать быстрому засыпанию при его использовании в минимальной дозе.
- Гипнотик должен способствовать улучшению качества ночного сна и снижать количество ночных пробуждений.
- Гипнотик не должен оказывать влияние на дневное функционирование.
- Гипнотик не должен ухудшить состояние больного после окончания приема препарата.

Именно эти положения являются базисными как для рационального применения имеющихся снотворных средств, так и для разработки новых препаратов. В настоящее время на фармакологическом рынке представлено большое количество препаратов, которые можно разделить на 4 группы, представленные в **табл. 9.1**.

Таблица 9.1. Классификация гипнотиков

Гипнотики I поколения (препараты с различным механизмом действия)	Барбитураты, антигистаминные препараты: фенобарбитал, циклобарбитал+диазепам, секобарбитал* и амобарбитал*, доксиламин
Гипнотики II поколения (бензодиазепины)	Нитразепам, триазолам*, темазепам*, флуразепам*, флунитразепам
Гипнотики III поколения (Z-препараты)	Зопиклон, золпидем, залеплон
Гипнотики IV поколения (синтетические аналоги мелатонина)	Мелатонин

Гипнотики I поколения

Указатель описаний ЛС

К гипнотикам I поколения относят препараты различных химических групп, имеющие различный механизм действия. Необходимо отметить, что большинство этих препаратов не были разработаны в качестве специфических снотворных средств, а влияние на сон скорее было выявлено как побочный эффект. В настоящее время применение большинства препаратов этой группы в качестве гипнотиков ограничено из-за нежелательных эффектов и существенного влияния на дневное функционирование, как у барбитуратов, или из-за умеренного гипнотического эффекта в случае антигистаминных средств.

Барбитураты

Производные барбитуровой кислоты активно использовались в качестве снотворных средств в первой половине XX в. В связи с такими негативными эффектами, как низкий терапевтический индекс, высокий риск развития толерантности и зависимости, выраженный синдром отмены, высокая токсичность на сегодняшний день, несмотря на одобрение Федеральной службы США, контролирующей производство, хранение и реализацию пищевых продуктов, лекарственных препаратов и косметических средств (FDA — от англ. Food and Drug Administration), их назначение весьма ограничено. Редко используют фенобарбитал, циклобарбитал+диазепам, секобарбитал* и амобарбитал*. Гипнотический эффект выражается в сокращении латентного периода сна и уменьшении его фрагментации. Продолжительная терапия барбитуратами должна сопровождаться периодическим контролем основных биохимических показателей крови. При их назначении необходимо проинструктировать пациентов о недопустимости самостоятельного увеличения дозы.

Антигистаминные препараты

Антигистаминные препараты, такие как доксиламин (H_1-гистаминблокатор из группы этаноламинов) и дифенгидрамин, также обладают снотворным эффектом. Данные об умеренном гипнотическом эффекте этих препаратов продемонстрированы в небольшом количестве клинических исследований. К снотворному эффекту средств этой группы достаточно быстро развивается толерантность. При их применении возможно появление серьезных побочных действий, таких как парадоксальное возбуждение и холинолитические эффекты. На это следует особо обращать внимание при назначении пожилым пациентам, которые часто принимают препараты с холинолитическим действием.

Гипнотики II поколения

II поколение гипнотиков составляет достаточно многочисленная группа производных бензодиазепина. Механизм действия препаратов определяется влиянием на рецепторный ГАМК (γ-аминомасляная кислота) бензодиазепиновый хлорный супрамолекулярный комплекс, размещенный на оболочках нейронов, регулирующий клеточное возбуждение и функционирующий в основном как клапан хлорного канала. Подробно механизм действия бензодиазепинов изложен в *главе 8*. Снотворный эффект препаратов определяется влиянием на подтип бензодиазепинового рецептора, расположенного преимущественно в кортикальной и субкортикальной областях и ответственного за появление собственно гипнотического действия. Другие подтипы бензодиазепинового рецептора связаны с седативным, миорелаксирующим эффектами препаратов, что при использовании их в качестве гипнотиков определяет спектр побочных эффектов. Препараты этой группы различаются между собой скоростью наступления эффекта, периодом полувыведения и количеством активных метаболитов (**табл. 9.2**).

Таблица 9.2. Фармакокинетические характеристики отдельных представителей гипнотиков II поколения

Название препарата	Суточная доза, мг/сут	Период полувыведения, ч
Нитразепам (эуноктин*, радедорм*, берлидорм*, нитразодон*, нитрам*)	2,5–10	18–30
Флунитразепам	0,5–2	18
Триазолам* (хальцион*)	0,125–0,25	2–4
Мидазолам	1–15	1,5–2,5

Таким образом, при преобладании пресомнических нарушений рекомендуется назначение быстродействующего средства, например, триазолама*, мидазолама, темазепама*, а при наличии трудностей в поддержании сна следует назначать бензодиазепины с промежуточным и длительным действием (флуразепам*). Феномен последействия, проявляющийся нарушением когнитивных функций, дневной сонливостью, замедлением психомоторных реакций не характерен для препаратов короткого действия (время полужизни не более 5 ч), при повторном приеме у них практически отсутствует кумулятивный эффект. При назначении бензодиазепинов короткого действия рикошетная инсомния может развиться непосредственно в ночь приема, определяя антероградную амнезию.

Препараты длительного действия эффективны при интересомнических и постсомнических расстройствах, оказывают фармакологический эффект в дневное время, следует учитывать при сочетании бессонницы с тревогой в дневные часы. Они реже вызывают рикошетную инсомнию и развитие толерантности, однако часто вызывают дневную сонливость, нарушения когнитивных и психомоторных функций, могут накапливаться при повторном приеме.

Возможно назначение бензодиазепинов, не имеющих зарегистрированных показаний в качестве гипнотиков (к примеру, лоразепама, клоназепама), при условии, что их фармакокинетические параметры соответствуют типу инсомнии и, особенно, если имеются коморбидные расстройства, требующие применения данных препаратов.

Эффективность и безопасность бензодиазепинов, зарегистрированных для лечения бессонницы, подробно изучены в проспективных контролируемых клинических исследованиях с применением полисомнографии. Установлено, что они укорачивают латентный период засыпания, уменьшают фрагментацию сна, снижают число полных или частичных пробуждений и продолжительность бодрствования после начала сна, повышают его эффективность.

Основные побочные эффекты проявляются в виде дневной сонливости, нарушения когнитивных и психомоторных функций, головокружения, рикошетной инсомнии. Другие побочные действия бензодиазепинов рассматриваются в соответствующем разделе. У пожилых пациентов повышается риск падений и переломов при приеме бензодиазепинов. Противопоказано назначение бензодиазепинов при наличии обструктивных заболеваний дыхательных путей, миастении.

При назначении бензодиазепинов пациентов следует информировать:

- об опасности сочетания этих препаратов с алкоголем из-за возможного угнетения дыхания, вплоть до летального исхода;
- о необходимости соблюдения осторожности при управлении автотранспортом и занятии видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Основные лекарственные взаимодействия проявляются в усилении седативного действия антипсихотических препаратов (нейролептиков), анксиолитиков, антидепрессантов, наркотических анальгетиков, общих анестетиков, а также снотворных, противоэпилептических и антигистаминных средств.

Гипнотики II поколения должны назначаться коротким курсом (до 4 нед) из-за риска развития толерантности и зависимости при длительном применении. Наиболее часто зависимость развивается при ежедневном приеме более 4 мес, у пожилых пациентов, при наличии в анамнезе зависимостей от алкоголя или гипнотиков, при назначении высокопотентных бензодиазепинов короткого действия.

У части пациентов возможно развитие парадоксальных реакций (агрессивность, психомоторное возбуждение, страх, суицидальные мысли, галлюцинации, усиление мышечных судорог, затрудненное засыпание, поверхностный сон), что требует отмены бензодиазепинов.

Основные препараты: нитразепам, оксазепам, триазолам*, темазепам*, флуразепам*, флунитразепам.

Нитразепам

Нитразепам (эуноктин*, радедорм*, берлидорм*, нитразодон*, нитрам*) — снотворное средство из группы бензодиазепинов оказывает ингибирующее действие на ЦНС, реализующееся преимущественно в таламусе, гипоталамусе и лимбической системе.

Механизм действия и фармакологические эффекты

Снотворное действие наступает через 20–40 мин после приема препарата и длится 6–8 ч. Под влиянием препарата увеличиваются глубина и продолжительность сна. Сон и пробуждение протекают физиологически. Препарат обладает также анксиолитическим, седативным,

миорелаксирующим и противосудорожным действиями.

Препарат относят к списку № 1 сильнодействующих веществ постоянного Комитета по контролю наркотиков (ПККН).

Фармакокинетика

Абсорбция из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) быстрая и полная. Биодоступность составляет от 54% до 98% (в зависимости от лекарственной формы). При приеме одновременно с пищей всасывание замедляется, и максимальная концентрация в плазме уменьшается примерно на 30%. При однократном пероральном приеме 10 мг нитразепама среднее значение максимальной концентрации составляет 0,08–0,1 мкг/мл и достигается через 1–4 ч. Связь с белками плазмы составляет около 85–90%. Препарат хорошо проникает через гистогематические барьеры, включая гематоэнцефалический (ГЭБ) и плацентарный барьеры, обнаруживается в молоке матери.

Метаболизируется в печени путем восстановления нитрогруппы и последующего ацетилирования с образованием неактивных ацетилпроизводных. Период полувыведения — 16–48 ч (зависит от возраста и массы тела больных), из спинномозговой жидкости — 68 ч. Основные метаболиты — 7-амино-нитразепам, 7-ацетамино-нитразепам, 2-амино-5-нитробензофенон и гидрокси-2-амино-5-нитробензофенон — выводятся почками (65–71%) и с каловыми массами (14–20%). Около 1–5% выводится в неизмененном виде почками.

Место в терапии

Показания к применению. Различные нарушения сна (трудность засыпания, частые ночные и/или ранние утренние пробуждения).

Способ применения и дозы. Внутрь за 30 мин до сна: взрослым 2,5–5 мг нитразепама, максимальная суточная доза — 10 мг; больным пожилого возраста, а также ослабленным больным — 2,5 мг, максимальная суточная доза — 5 мг.

Переносимость и побочные эффекты

Побочные действия. *См. бензодиазепины.*

Передозировка. Симптомы: сонливость, угнетение сознания различной степени тяжести (вплоть до комы), парадоксальное возбуждение, снижение рефлексов, сниженная реакция на болевые раздражения, глубокий сон, дизартрия, атаксия, нарушение зрения (нистагм), тремор, брадикардия, одышка или затрудненное дыхание, выраженная слабость, снижение артериального давления, коллапс, угнетение сердечной и дыхательной деятельности.

Лечение передозировки. Промывание желудка, форсированный диурез, прием активированного угля. Симптоматическая терапия (поддержание дыхания и артериального давления). В качестве специфического антагониста используют флумазенил (в условиях стационара). Гемодиализ малоэффективен.

Противопоказания

См. бензодиазепины.

Предостережения

При почечной/печеночной недостаточности и длительном лечении необходим контроль картины периферической крови и печеночных ферментов.

Нитразепам обладает первичным потенциалом, вызывающим зависимость. Уже при ежедневном приеме его в течение нескольких недель возникает опасность развития физической и психической зависимости. Отмену препарата следует проводить постепенно во избежание синдрома отмены.

При возникновении у больных парадоксальных реакций необходима отмена препарата.

Взаимодействия

См. бензодиазепины.

Гипнотики III поколения

Препараты III поколения были разработаны специально в качестве снотворных средств. При их химической неоднородности их часто объединяют в так называемую **группу Z**. Механизм действия отличается селективностью влияния на бензодиазепиновые рецепторы. Препараты избирательно взаимодействуют только с рецепторами первого типа, в связи с чем их седативный эффект существенно превосходит миорелаксирующий. Они имеют минимальное влияние на фазы сна, незначительно подавляют медленный сон и REM фазу. Препараты метаболизируются печенью, поэтому у пожилых и у пациентов с нарушенной функцией печени должны применяться в более низких дозах. По сравнению с бензодиазепинами имеют схожую эффективность, но меньше побочных эффектов, наиболее частые из них — нарушения памяти и психомоторная заторможенность. Клинические исследования показали, что препараты этой группы уменьшают латентный период сна и несколько меньше влияют на его фрагментарность. Их отличает быстрое начало действия, достаточно короткий период полувыведения (для золпидема 2,5 ч), отсутствие активных метаболитов.

Основные препараты: зопиклон, золпидем, залеплон.

Зопиклон

Зопиклон — первый представитель нового класса психотропных средств, циклопирролонов, структурно отличающихся от бензодиазепинов и барбитуратов. Зопиклон обладает свойствами уменьшать время до засыпания и частоту ночных и ранних пробуждений, увеличивать продолжительность сна и улучшать качество сна и пробуждения. Препарат быстро вызывает сон, не уменьшая части быстрого сна в его структуре, и затем поддерживает сон с сохранением нормального фазового состава. Отсутствие чувства разбитости или сонливости утром выгодно отличают зопиклон от препаратов бензодиазепинового и барбитуратового рядов. Эти эффекты при применении препарата в рекомендуемых дозах сочетаются с характерным электроэнцефалографическим профилем, который отличается от такового, регистрируемого при приеме бензодиазепинов. Данные полисомнографии продемонстрировали, что у пациентов с бессонницей зопиклон сокращает I фазу и продлевает II фазу сна, наряду с сохранением или продлением стадии глубокого сна (III и IV) и парадоксального (быстрого) сна.

Препарат относят к списку № 1 сильнодействующих веществ ПККН.

Механизм действия и фармакологические эффекты

Седативно-снотворный эффект зопиклона обусловлен специфическим агонистическим действием на омега-рецепторы (известные ранее под названием бензодиазепиновые рецепторы типов I и II), относящиеся к макромолекулярному комплексу ГАМК-омега, модулирующему открытие нейрональных ионных каналов для хлора.

Фармакокинетика

Зопиклон характеризуется коротким временем полужизни, обычно 3,5–6 ч. При приеме внутрь быстро и полностью всасывается из ЖКТ. Прием пищи не влияет на абсорбцию. Максимальные концентрации в плазме крови достигаются в пределах 1,5–2 ч и составляют приблизительно 30 и 60 нг/мл после приема внутрь 3,75 мг и 7,5 мг соответственно. Сон наступает в течение 30 мин и продолжается 6–8 ч.

Метаболизм. Зопиклон интенсивно метаболизируется до двух основных метаболитов — N-оксид зопиклона и N-деметил зопиклона. Исследования *in vitro* показали, что цитохром P450 (CYP) 3A4 — основной изофермент, с помощью которого осуществляется метаболизм зопиклона и происходит образование обоих метаболитов. Кроме этого, в метаболизме зопиклона участвует изофермент CYP2C8, с помощью которого также образуется второй метаболит (N-деметил зопиклон). Период полувыведения этих метаболитов (по данным выведения) с мочой составляет приблизительно 4,5 и 7,4 ч соответственно. Неоднократный прием зопиклона не сопровождается кумуляцией препарата или его метаболитов.

Объективное изучение синдрома отмены с помощью регистрации полисомнограммы не выявило значимой рикошетной бессонницы после 28 дней приема препарата. Другие исследования продемонстрировали сохранение снотворного эффекта при приеме препарата до 17 нед.

Место в терапии

Показания к применению. Все виды инсомнии, включая транзиторные расстройства в стрессовых ситуациях, при изменении привычного ритма жизни, смешанный график труда, при смене часовых поясов. Препарат может использоваться для лечения первичных нарушений сна (сложности засыпания, ночных и ранних пробуждений, преходящей ситуационной и хронической бессонницы), а также вторичных нарушений сна при психических расстройствах.

Способ применения и дозы. Для взрослых рекомендуемая доза зопиклона — 1 таблетка (7,5 мг) незадолго перед сном. Доза может быть увеличена до 2-х таблеток у больных, страдающих тяжелой или стойкой бессонницей. Лечение лиц пожилого возраста следует начинать с наименьшей дозы — 3,75 мг. В зависимости от эффективности и переносимости доза в дальнейшем может быть увеличена. Нарушение функции почек не требует снижения дозы зопиклона. У больных с выраженной печеночной недостаточностью рекомендуемая доза зопиклона составляет 3,75 мг.

Переносимость и побочные эффекты

В рекомендуемых дозах препарат хорошо переносится и отличается низкой частотой постсомнических нарушений. Наиболее частое побочное действие при лечении зопиклоном — умеренное ощущение горького или металлического привкуса во рту, изредка встречаются желудочно-кишечные (тошнота, рвота) и психические расстройства (раздражительность, спутанность сознания, угнетенное настроение). Аллергические реакции (крапивница, сыпь) наблюдаются очень редко. При пробуждении может отмечаться сонливость, редко — головокружение и нарушение координации движений.

Передозировка. Глубокий продолжительный сон.

Лечение передозировки симптоматическое.

Противопоказания

Гиперчувствительность к зопиклону или другим компонентам препарата, тяжелая псевдопаралитическая миастения (*myasthenia gravis*), выраженная дыхательная недостаточность, тяжелая печеночная недостаточность (острая и хроническая — риск развития энцефалопатии), тяжелый синдром апноэ во сне, возраст до 18 лет, гиперчувствительность или непереносимость глютена (так как в составе препарата содержится пшеничный крахмал), непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Препарат с осторожностью должен назначаться лицам с алкогольной, наркотической или лекарственной зависимостью в анамнезе (повышенный риск развития зависимости или злоупотребления).

Предостережения

Не рекомендуется принимать препарат во время беременности и кормления грудью. В связи с возможным головокружением и нарушением координации движения на следующий день после приема препарата следует с осторожностью управлять автотранспортом и работать с механизмами. Во время лечения препаратом следует избегать приема алкоголя и седативных психотропных средств. В случаях применения препарата при миастении следует обеспечить строгий неврологический контроль из-за возможного усиления мышечной слабости. Резкое прекращение приема зопиклона не вызывает синдрома отмены. Продолжительность курса приема препарата не должна превышать 4 нед.

Взаимодействия

При совместном применении зопиклона с **препаратами, угнетающими ЦНС**, — нейролептиками, барбитуратами, снотворными средствами, транквилизаторами, седативными средствами, антидепрессантами с седативным эффектом (амитриптилин, [illegible], миртазапин, тримипрамин*), [illegible] скими анальгетиками и [illegible] выми средствами (кроме ***бупренорфин***), [illegible] анестетиками, антигистаминными [illegible] паратами с седативным эффектом, гипотензивными средствами центрального действия, баклофеном, талидомидом, пилотифеном* — возможно усиление угнетающего действия на ЦНС, включая угнетение дыхания (особенно при применении производных морфина и барбитуратов). Зопиклон снижает концентрацию тримипрамина* в плазме и его эффект.

Ингибиторы CYP3A4, такие как эритромицин, кларитромицин, кетоконазол, итраконазол и ***ритонавир***, могут повышать плазменные концентрации зопиклона. При их одновременном назначении может потребоваться снижение дозы зопиклона.

Индукторы CYP3A4, такие как рифампицин, карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, зверобой продырявленный, могут снижать плазменные концентрации зопиклона. При их одновременном назначении может потребоваться увеличение дозы зопиклона.

Золпидем

Золпидем относят к группе имидазопиридинов. Золпидем оказывает седативное действие, при этом анксиолитический, противосудорожный и центральный миорелаксирующий эффекты выражены незначительно.

Препарат входит в список Б.

Механизм действия и фармакологические эффекты

Механизм действия золпидема заключается в относительно высоком избирательном взаимодействии с СО-1 бензодиазепиновыми рецепторами, оказывает незначительное влияние на СО-2 и практически не влияет на СО-3 бензодиазепиновые рецепторы. Взаимодействие с омега-рецепторами приводит к открытию нейрональных ионофорных каналов для ионов хлора.

Сонливость в течение суток уменьшается при повышении его дозы. Препарат характеризуется быстрым наступлением фармакологического эффекта, сокращает время засыпания, уменьшает число ночных пробуждений, увеличивает продолжительность сна, улучшает его качество. Удлиняет II стадию сна и стадии глубокого сна (III и IV). При прекращении приема рикошетная инсомния возникает реже по сравнению с бензодиазепинами.

Фармакокинетика

После приема внутрь золпидем хорошо абсорбируется из ЖКТ (скорость абсорбции снижается при одновременном приеме пищи). Подвергается биотрансформации при первом прохождении через печень. Биологическая доступность составляет около 70%. Появление фармакологического действия отмечается через 7–27 мин после приема препарата внутрь. Максимальный уровень концентрации золпидема в плазме крови составляет 120 нг/мл и отмечается через 1,5–2 ч после приема внутрь таблетки, содержащей 10 мг активного вещества. Связывание препарата с белками плазмы составляет 90–92% (у больных с печеночной или почечной недостаточностью этот показатель снижается). Объем распределения составляет 0,54 л/кг. Препарат отличается коротким периодом полуэлиминации ($T_{1/2}$), который составляет в среднем 1,5–2,4 ч после однократного приема и снижается до 1–1,8 ч в течение 15 сут. Наличие почечной недостаточности практически не оказывает влияния на период полувыведения, при наличии печеночной недостаточности период полувыведения может увеличиваться до 9,9 ч. У лиц пожилого возраста клиренс в плазме может снижаться без существенного увеличения периода полувыведения (в среднем 3 ч), при этом максимальный уровень концентрации увеличивается на 50%.

Метаболизм. Золпидем в печени образует 3 основные формы неактивных метаболитов. До 79–96% введенного вещества выделяется в виде неактивных метаболитов с мочой и калом. Менее 1% препарата выделяется с мочой в неизмененном виде, в незначительном количестве (0,09–0,01%) выделяется с грудным молоком.

Место в терапии

Показания. Нарушения сна, особенно обусловленные стрессовыми ситуациями, хроническим болевым синдромом, соматическими заболеваниями. При приеме препарата более 4 нед не рекомендуется. При применении препарата в рекомендуемых дозах более 4 нед отмену и снижение дозы следует проводить постепенно.

Способ применения и дозы. Внутрь (непосредственно перед сном), запивая достаточным количеством жидкости, не ранее чем через 30 мин после еды, так как прием препарата во время еды снижает скорость всасывания активного вещества в пищеварительном тракте. Появление фармакотерапевтического эффекта отмечается через 7–27 мин после приема препарата внутрь.

Дозировка и длительность применения препарата определяются индивидуально у каждого больного. Начинать курс лечения следует с низкой дозы препарата, постепенно увеличивая ее в дальнейшем до получения фармакотерапевтического эффекта. Взрослым и подросткам старше 15 лет — в дозе 10 мг (1 таблетка, покрытая оболочкой) непосредственно перед сном. При необходимости доза может быть увеличена до 20 мг (2 таблетки, покрытых оболочкой). У больных с признаками почечной и печеночной недостаточности дозу следует уменьшить до 5 мг ($^1/_2$ таблетки, покрытой оболочкой). У лиц пожилого возраста (старше 65 лет) начинать курс лечения следует с дозы 5 мг ($^1/_2$ таблетки, покрытой оболочкой). Доза препарата на один прием не должна превышать 10 мг.

Переносимость и побочные эффекты

Возможны головокружение, сонливость или бессонница, беспокойный сон, дневная сонливость, кошмарные сновидения, раздражительность, головная боль, расстройства памяти (антероградная амнезия), спутанность сознания, галлюцинации,

чувство тревоги, депрессия, нарушение координации движения, диплопия, атаксия, тремор, слабость, тошнота и рвота, абдоминальные боли, сухость во рту, диарея, аллергические реакции в виде кожной сыпи; лекарственная зависимость (при длительном применении). Вероятность возникновения побочных эффектов увеличивается при повышенной чувствительности, у лиц пожилого возраста, а также при высокой дозировке.

Передозировка. Симптомы: возбуждение, сонливость, спутанность сознания, тяжелая атаксия, нарушение функции сердечно-сосудистой системы, диплопия, нарушение дыхания, рвота, коматозное состояние.

Лечение передозировки. Необходимо промыть желудок, принять активированный уголь. Дальнейшее лечение — симптоматическое в условиях стационара. В случае возбуждения недопустимо введение любых седативных препаратов. Для устранения седативного эффекта препарата и его угнетающего действия на функцию дыхания используется флумазенил. Диализ малоэффективен.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к золпидему, другим компонентам препарата. Острая алкогольная интоксикация, тяжелая печеночная недостаточность. Апноэ во сне (установленное или предполагаемое), детский возраст (до 15 лет).

С осторожностью назначают препарат пациентам при хронических обструктивных болезнях легких (в стадии обострения), дыхательной недостаточности, миастении, алкоголизме, злоупотреблении лекарственными средствами или лекарственной зависимости в анамнезе, депрессивных состояниях. Не рекомендуется назначать препарат в период беременности и кормления грудью.

Предостережения

Применение препарата может оказывать отрицательное влияние на деятельность, требующую высокой скорости психических и физических реакции, управление автотранспортом.

При назначении препарата следует сопоставлять возможный риск и предполагаемый терапевтический эффект при наличии у пациента нарушений функции печени или почек, депрессии, заболеваний, сопровождающихся дыхательной недостаточностью. Необходимо учитывать возможность усиления суицидальных тенденций при наличии депрессивных расстройств.

При выраженных нарушениях функции печени или почек препарат следует назначать в уменьшенной дозе.

Взаимодействия

При одновременном применении золпидема с этанолсодержащими препаратами, алкоголем, противокашлевыми препаратами, опиоидными анальгетиками, транквилизаторами, седативными, снотворными, нейролептическими средствами, трициклическими антидепрессантами, антигистаминными средствами, клонидином усиливается угнетающее действие на ЦНС. Бензодиазепиновые транквилизаторы повышают риск развития лекарственной зависимости. Флумазенил устраняет снотворное действие золпидема. При одновременном применении с имипрамином или хлорпромазином золпидем действует аддитивно, при этом удлиняет период полувыведения хлорпромазина, усиливает сонливость и частоту возникновения антероградной амнезии, снижает уровень максимальной концентрации имипрамина. Во время лечения препаратом следует исключить прием алкогольных напитков.

Залеплон

Залеплон — производное имидазопиридина, бензодиазепиноподобный препарат. Значительно уменьшает латентное время засыпания, в первой половине ночи увеличивает продолжительность сна, не вызывает изменений в соотношении фаз сна. Имеет слабовыраженное анксиолитическое, противосудорожное и центральное миорелаксирующее действия.

Механизм действия и фармакологические эффекты

Снотворное средство пиразоло-пиримидинового ряда, по химической структуре отличается от бензодиазепинов и других снотворных препаратов. Избирательно связывается с бензодиазепиновыми рецепторами 1-го типа (омега-1). Дозы 5 и 10 мг не вызывают фармакологической толерантности при 2–4-недельном приеме.

Препарат стимулирует бензодиазепиновые рецепторы (омега) рецепторных комплексов ГАМК типа А. Взаимодействие с омега-рецепторами приводит к открытию нейрональных ионофорных каналов для ионов хлора, развитию гиперполяризации и усилению процессов торможения в ЦНС.

Фармакокинетика

При приеме внутрь быстро и почти полностью (около 71%) всасывается, достигая максимальной концентрации в крови через 1 ч. В результате пресистемного метаболизма абсолютная биодоступность составляет около 30%. Плазменная концентрация находится в прямо пропорциональной зависимости от дозы. Прием препарата непосредственно после приема пищи может на 2 ч задержать время достижения максимальной концентрации, не влияя на полноту всасывания препарата. Жирорастворимое соединение, объем распределения после в/в введения около 1,4±0,3 л/кг. Вероятность взаимодействия с другими лекарственными препаратами очень мала (связывание с белками плазмы — около 60%). Проникает в грудное молоко.

Метаболизм. Первичный метаболизм с участием альдегидоксидазы приводит к образованию 5-оксозалеплона. CYP3A4 также участвует в метаболизме залеплона с образованием деэтил-залеплона, который, в свою очередь, с помощью альдегидоксидазы превращается в 5-оксо-деэтил-залеплон. В дальнейшем продукты окисления подвергаются конъюгации с глюкуроновой кислотой. Все метаболиты залеплона лишены активности. При суточных дозах до 30 мг кумуляции не наблюдается, $T_{1/2}$ составляет около 1 ч. Выведение осуществляется в форме неактивных метаболитов, главным образом с мочой (71%) и каловыми массами (17%). 57% принятой дозы обнаруживается в моче в виде 5-оксозалеплона или его метаболитов, 9% — в виде 5-оксо-деэтил-залеплона или его метаболитов, оставшаяся часть — в виде менее значимых метаболитов. Среди метаболитов, обнаруживаемых в каловых массах, преобладает 5-оксозалеплон. Быстро выводится из организма.

Фармакокинетика залеплона у больных с почечной недостаточностью существенно не отличается от таковой у здоровых, хотя уровень неактивных метаболитов у них выше.

Место в терапии

Показания к применению. Тяжелые формы нарушения сна (затрудненное засыпание). Препарат должен назначаться коротким курсом до 2 нед, по окончании лечения возможно развитие синдрома отмены.

Препарат можно назначать больным пожилого возраста, в том числе старше 75 лет. Фармакокинетика залеплона в этой возрастной группе не отличается от таковой здоровых пациентов.

Способ применения и дозы. Внутрь, непосредственно перед отходом ко сну, через 2 ч после приема пищи либо после того, как больной почувствует, что не может заснуть. Продолжительность лечения не должна превышать 2 нед. Рекомендуемая доза для взрослых — 10 мг. Максимальная суточная доза — 10 мг (следует предупреждать больных о вреде приема повторной дозы в течение одной ночи). Пожилым больным — 5 мг (ввиду бо́льшей чувствительности к снотворным). При печеночной недостаточности легкой и средней степени тяжести суточная доза — 5 мг (из-за замедленного выведения из организма). При почечной недостаточности легкой и средней степени

тяжести коррекция дозы не требуется. Данные по безопасности препарата в случае тяжелой почечной недостаточности отсутствуют.

Переносимость и побочные эффекты

Со стороны **пищеварительной системы**: боль в животе, тошнота, рвота, диарея.

Со стороны **нервной системы**: наиболее часто — головная боль, слабость, повышенная сонливость, головокружение; антероградная амнезия (сопровождающаяся нарушением поведения); депрессия; парадоксальные и психотические реакции (чаще у больных пожилого возраста) — беспокойство, повышенная возбудимость, агрессивность, парестезии, приступы ярости, кошмарные сновидения, галлюцинации, психоз, нарушения поведения; развитие физической зависимости с симптомами отмены даже при терапевтических дозах (появление исходных симптомов нарушения сна в более тяжелой форме, а также изменение настроения, тревога, беспокойство); синдром отмены — головная боль, миалгия, повышенная раздражительность, спутанность сознания; развитие психической зависимости, ведущее к злоупотреблению препаратом; атаксия, тремор, повышенная раздражительность, нарушения восприятия. В тяжелых случаях — аутоагрессия, деперсонализация, снижение слуха, повышенная реакция на световые, звуковые и физические раздражители, эпилептические припадки.

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к какому-либо из компонентов препарата; тяжелая печеночная недостаточность; синдром ночных апноэ; тяжелая легочная недостаточность; тяжелая миастения; беременность; период грудного вскармливания; возраст до 18 лет.

Предостережения

С осторожностью препарат должен назначаться при хронической легочной недостаточности, печеночной и/или почечной недостаточности, алкогольной или лекарственной зависимости (в том числе в анамнезе), депрессии.

Взаимодействия

Лекарственные взаимодействия. Прием алкоголя усиливает седативное действие залеплона. Одновременный прием антипсихотических (нейролептических), других снотворных, анксиолитических, седативных, антидепрессивных, противоэпилептических, анестетических, седативных антигистаминных препаратов, наркотических анальгетиков ведет к усилению седативного эффекта залеплона. При одновременном применении с наркотическими анальгетиками возможно появление эйфорического эффекта последних, ведущего к развитию лекарственной зависимости. Являясь неспецифическим ингибитором печеночных энзимов (альдегидоксидазы и CYP3A4), циметидин повышает концентрацию залеплона в плазме на 85%. Селективные блокаторы CYP3A4 (кетоконазол, эритромицин) повышают концентрацию залеплона в плазме и усиливают его седативный эффект; иногда может потребоваться коррекция дозы залеплона. Многочисленные сильные печеночные индукторы (например, CYP3A4), такие как рифампицин, карбамазепин, производные фенобарбитала могут снизить эффективность залеплона на 25%. Залеплон не влияет на фармакодинамику и кинетику дигоксина и варфарина; коррекция дозы этих препаратов не требуется ввиду их низкого терапевтического индекса. Взаимодействия ибупрофена с залеплоном не выявлено.

Передозировка. Данных об острой передозировке немного, уровень препарата в крови при передозировке не измерялся. Подобно другим бензодиазепинам и бензодиазепиноподобным препаратам

передозировка не вызывает жизнеугрожающих состояний, если залеплон не принимался в комбинации с другими ингибиторами ЦНС, в том числе и с алкоголем. В случае передозировки следует учитывать возможность комбинированного отравления. Симптомы: угнетение ЦНС, проявляющееся в сонливости вплоть до комы. В случае легкого отравления возможны сонливость, спутанность сознания, летаргия, в более тяжелых случаях — атаксия, гипотензия, нарушение дыхания, реже — кома, в редких случаях — летальный исход.

Лечение передозировки. По данным предклинических исследований, флумазенил — антагонист залеплона, хотя исследования не подтверждают эффективность флумазенила при передозировке залеплона. Флумазенил можно применять в качестве антидота. В первый час после передозировки у больного, находящегося в сознании, следует вызвать рвоту. Больному, находящемуся в бессознательном состоянии, промывают желудок, назначают активированный уголь. Мониторинг сердечной и дыхательной деятельности проводят в отделении интенсивной терапии.

Гипнотики IV поколения

К этой группе препаратов относят синтетические аналоги мелатонина.

Мелатонин

Мелатонин — химический аналог биогенного амина мелатонина (гормона шишковидного тела — эпифиза) продемонстрировал свою значимость в регуляции циркадианных ритмов. В организме уровень мелатонина низкий в течение дня и увеличивается во время сна. Использование мелатонина в качестве гипнотика было одобрено FDA в 2005 г.

Механизм действия и фармакологические эффекты

Препарат оказывает адаптогенное, седативное, снотворное действия. В темноте мелатонин высвобождается в плазму крови и затем, связываясь с MT1 мелатониновыми рецепторами, потенцирует засыпание, воздействуя на MT2 рецепторы, регулирует циркадианные ритмы. Увеличивает концентрацию ГАМК и серотонина в среднем мозге и гипоталамусе, изменяет активность пиридоксалькиназы, участвующей в синтезе ГАМК, дофамина и серотонина. Улучшает качество сна, снижает частоту приступов головных болей, головокружений. Ускоряет засыпание, снижает число ночных пробуждений, улучшает самочувствие после утреннего пробуждения, не вызывает ощущения вялости, разбитости и усталости при пробуждении. Делает сновидения более яркими и эмоционально насыщенными. Адаптирует организм к быстрой смене часовых поясов, уменьшает реакции, связанные со стрессом, регулирует нейроэндокринные функции. Проявляет иммуностимулирующие и антиоксидантные свойства. Под влиянием мелатонина повышается содержание тормозного медиатора ГАМК в ЦНС и серотонина в среднем мозге и гипоталамусе. Не вызывает привыкания и зависимости.

Фармакокинетика

При приеме внутрь быстро и полностью абсорбируется. У пожилых пациентов терапевтическая доза может быть снижена вдвое. Наличие пищи задерживает всасывание мелатонина, максимальная концентрация достигается через 3 ч. Препарат легко проходит гистогематические барьеры, включая ГЭБ. Имеет короткий $T_{1/2}$ — 3,5–4 ч. Биотрансформация происходит в печени, препарат не имеет активных метаболитов.

Место в терапии

Показания к применению. Нарушение нормального циркадианного ритма (десинхроноз); нарушения сна (в том числе у пациентов пожилого возраста); депрессивные расстройства с сезонным течением.

Переносимость и побочные эффекты. Противопоказания. Предостережения

При приеме мелатонина следует избегать яркого освещения.

Взаимодействия

Мелатонин несовместим с ингибиторами моноаминооксидазы (МАО), глюкокортикостероидами (ГКС), циклоспорином. Усиливает эффект (взаимно) препаратов, угнетающих ЦНС, и бета-адреноблокаторов. Не рекомендуется одновременный прием с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП).

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

Рациональная фармакотерапия нарушений сна

Около 10% населения в той или иной степени страдают расстройствами сна, 5% из них нуждаются в лечении. В соответствии с рекомендациями ВОЗ, **диагноз «бессонница»** может быть поставлен при условии наличия проблем с засыпанием, при непрерывном сне или низком качестве сна не реже 3 раз в неделю в течение 1 мес, и при этом должны присутствовать ухудшение самочувствия днем в виде общего дистресса или негативного воздействия на профессиональную и социальные сферы, а также наличие озабоченности в связи с бессонницей и ее последствиями как ночью, так и в течение дня.

Нарушение сна может быть сопряжено со множеством причин, поэтому назначению снотворных средств должен предшествовать диагностический этап.

- **Анализ физиологических потребностей во сне**, поскольку в норме не все люди нуждаются в 7–8-часовом сне, более короткий сон может быть тоже достаточно полноценным; также могут быть отдельные «плохие ночи» с плохим качеством сна. С возрастом отмечается бóльшая фрагментация сна и меньшая продолжительность его 3-й и 4-й стадий.
- **Исключение симптоматических и органических причин расстройств сна**. Первичное лечение соматических заболеваний, являющихся причиной расстройства сна, часто приводит к его нормализации. При подозрении на органическую их причину, например, при синдроме апноэ во время сна или периодическом движении ног, показано проведение полисомнографии.
- **Исключение фармакогенных нарушений сна**: алкоголь, кофеин, стимуляторы, ноотропы, а также диуретики и бета-блокаторы могут вызывать инсомнию.
- **Исключение нарушений сна, связанных с психическими расстройствами**, при которых нарушения сна встречается в 70% случаев. Если нарушения сна являются проявлениями психических заболеваний, это необходимо учитывать при выборе терапии. Наиболее часто симптомы диссомнии — часть невротических расстройств, в этом случае лечение должно дополняться соответствующей психотерапией. При регистрации депрессивных нарушений необходимо назначение адекватного антидепрессанта с седативным эффектом, улучшающего влечение ко сну. При нарушениях сна при острых психотических состояниях или тяжелых хронических психических заболеваниях показано кра-

тковременное назначение высоких доз гипнотиков.

- При **вторичной бессоннице** гипнотики не являются базовым терапевтическим средством. Их применение должно быть основано на принципе «по необходимости». Особое внимание следует уделять вопросам лекарственного взаимодействия с препаратами, применяемыми для лечения основной патологии.
- Исключение **псевдобессонницы**, поскольку оценка диссомнии весьма субъективна, возможно искаженное представление собственной оценки сна и частоты ночных пробуждений, так называемая псевдобессонница — ошибочное восприятие состояния сна. В связи с этим в случае необходимости следует уточнить у совместно проживающих лиц, жалуются ли они на сон пациента.

Для правильного выбора препарата имеют значение характер расстройств сна, преобладающие нарушения сна:

- **пресомнические** (связанные с осложненным засыпанием);
- **интерсомнические** (проявляющиеся в поверхностном сне, тревожных пробуждениях, неприятных коротких сновидениях по типу коллажа);
- **постсомнические** (раннее пробуждение, с последующей невозможностью продолжения сна, чувством разбитости);
- **преждевременные утренние пробуждения**.

Преходящая бессонница может наблюдаться и у здоровых людей, в данном случае предпочтительны немедикаментозные формы коррекции или кратковременное (на 2 дня) назначение гипнотиков с коротким периодом полувыведения. На фоне ситуаций напряжения или тяжелых заболеваний может развиваться кратковременная бессонница длительностью до нескольких недель с рецидивами. В данном случае целесообразно назначение препаратов с кратковременным периодом полувыведения сроком до 3 нед, желательно не ежедневно. Хроническая бессонница в первичной (психофизиологической) форме встречается у $^1/_3$ пациентов с диссомнией.

Общие принципы применения гипнотиков

- Гипнотики следует назначать только в случаях, когда недостаток сна вызывает дисстресс.
- Следует применять по возможности низкие дозы (минимально эффективные). Несмотря на то что большинство рекомендаций указывает на необходимость начинать лечение с минимальной дозы препарата, рациональная терапия подразумевает необходимое индивидуальное титрование дозы в зависимости от потребностей конкретного пациента. В противном случае, как правило, пациенты начинают подбирать эффективную дозу самостоятельно, что увеличивает риск развития зависимости.
- Выбор препарата определяется характером и спецификой расстройств сна. Для пациентов с первичной инсомнией, к которой в международной классификации расстройств сна ICSD-2 относят психофизиологическую, идиопатическую и парадоксальную инсомнии, препаратами выбора являются бензодиазепины короткого и промежуточного действия и средства из группы Z. К ним относят залеплон, золпидем, зопиклон, триазолам* и темазепам*. Также возможно применение мелатонина. На сегодняшний день отсутствуют доказательные данные о более высокой эффективности какого-либо из перечисленных средств. При принятии решения следует учитывать паттерн нарушений сна, ожидания пациента, прошлый опыт приема гипнотиков. Так, залеплон и мелатонин имеют достаточно короткий период полувыведения, поэтому могут быть малоэффективны для поддержания сна. Зопиклон и темазепам*, отличаясь более длительным периодом полувыведения, имеют хороший эффект при интерсомнических расстройствах и ранних пробуждениях, могут вызывать остаточную седацию, хотя этот эффект встречается достаточно редко. Наиболее часто рикошетная тревога отмечается при приеме триазолама*, что исключает его из препаратов первого выбора.

- При острых расстройствах сна (длительностью до 4 нед) предпочтение отдается бензодиазепинам, которые должны назначаться коротким курсом (2–4 нед) и сочетаться с немедикаментозными методами лечения. Выбор препарата связан с профилактикой развития агрипнофобических нарушений, которые могут способствовать формированию порочного круга — хроническая бессонница, появление тревожно-фобических переживаний, навязчивых страхов перед засыпанием, которые усиливают нарушения сна, делают их более стойкими. При наличии в анамнезе эпизодов кратковременной остановки дыхания во время сна (апноэ) назначение бензодиазепинов противопоказано.
- Лечение пожилых пациентов следует начинать с низких терапевтических доз, для большинства препаратов на начальных этапах используется половина терапевтической дозы. Следует особенно внимательно учитывать аспекты лекарственного взаимодействия, поскольку обычно эти пациенты принимают медикаменты по поводу других заболеваний. Бензодиазепины должны назначаться с осторожностью в связи с их миорелаксирующим эффектом и опасностью падений пациентов. Предпочтительно использование препаратов короткого действия для профилактики дневной сонливости и инверсии суточного ритма. Целесообразно назначение мелатонина.
- При расстройствах сна при беременности предпочтение должно отдаваться немедикаментозным методам лечения.
- Длительность лечения гипнотиками зависит от специфических клинических характеристик и потребностей пациента. До 2005 г. для одобренных FDA гипнотиков имелись рекомендации по краткосрочному их применению (3–4 нед), но впоследствии от них отказались, и в настоящее время вопрос о длительности терапии остается открытым.

Инсомния может иметь хроническое течение, в связи с чем после отмены препаратов у многих пациентов симптомы возникают снова. В случаях хронической идиопатической бессонницы решение о продолжительности терапии должно приниматься индивидуально. При длительном приеме гипнотиков необходимо регулярно, как минимум каждые полгода, оценивать эффективность, побочные эффекты, толерантность и правильность приема препаратов. Периодически следует пытаться снизить дозу и частоту приема препаратов, возможно использование «лекарственных каникул» и флюктуирующих доз при хронической бессоннице. При длительном приеме снотворных средств их эффективность со временем снижается, что приводит к ухудшению качества сна. Важно проинформировать пациента, что препараты не лечат бессонницу, а скорее воздействуют на симптом. При выборе препарата следует учитывать возможность его кумуляции, вероятность развития зависимости, привыкания, а также развитие рикошетной бессонницы при его отмене. Следует по возможности избегать назначения комбинированных препаратов и их частой смены. Известен феномен зависимости от низких доз: при длительном приеме гипнотиков в терапевтических дозах после прекращения их приема возможны длительные в течение недель проявления симптомов отмены. Имеются ограниченные данные о безопасности и эффективности гипнотиков при их длительном применении.

В случае отсутствия эффекта рекомендуется назначение альтернативного гипнотика из той же группы, влияющего на бензодиазепиновые рецепторы, или мелатонина. Выбор препарата должен основываться на реакции пациента на первый курс лечения. Например, если пациент продолжает жаловаться на трудности с поддержанием сна, целесообразно назначить препарат с более длинным периодом полувыведения; если больного беспокоит избыточная седация после пробуждения, необходимо использовать средство более короткого действия.

Возможно назначение низких доз антидепрессантов с седативным эффектом в случаях коморбидной депрессии или при отсутствии эффекта при применении других препаратов. Наиболее часто

с этой целью используются тразодон, мирта-запин, амитриптилин, доксепин*. Не существует полноценной доказательной базы для изолированного использования этих препаратов при инсомнии. Имеется ряд исследований, показавших эффективность низких доз тразодона в качестве снотворного средства в сочетании с другими антидепрессантами у пациентов с большим депрессивным расстройством.

Существуют клинические рекомендации консенсуса специалистов по эффективности и безопасности комбинированного лечения хронической инсомнии модуляторами бензодиазепиновых рецепторов и антидепрессантами, однако на сегодняшний день отсутствуют доказательные клинические исследования такой комбинации. Назначение средств из разных классов может быть высокоэффективным за счет воздействия на различные мишени сна–бодрствования, минимизируя токсичность, свойственную назначению только одного средства в высоких дозах. При этом следует обращать особое внимание на риск развития дневной сонливости и потенциал лекарственных взаимодействий.

В научной литературе обсуждается возможность назначения других психотропных средств, таких как габапентин, кветиапин, оланзапин, для лечения инсомнии, однако эти препараты на сегодняшний день не имеют зарегистрированных показаний для лечения бессонницы.

В определенных случаях не исключается применение препаратов растительного происхождения при рациональной оценке их терапевтических возможностей. Известно, что такие средства, как корень валерианы, боярышник, немецкая ромашка, кава, лавандовое масло, хмель, имеют гипнотические и седативные свойства. Однако двойные контролируемые исследования эффективности растительных лекарственных средств встречаются редко. Используются как моно-, так и комбинированные препараты, типа дормиплан-та*. Имеются данные о том, что лактоны кавы способны связываться с бензодиазепиновыми или ГАМК-рецепторами и таким образом действовать подобно анксиолитикам. Терапевтические дозы кавалактонов варьируют в пределах 50–200 мг/сут, могут принимаются однократно или в несколько приемов перед отходом ко сну. Кава также потенцирует действие барбитуратов и алпразолама. При длительном применении часто возникают побочные явления в виде чешуйчатой кава-дермопатии. Назначение растительных препаратов особенно показано у пациентов, изначально имеющих положительную установку на фитолечение и негативное отношение к традиционным препаратам. При этом следует помнить о том, что при общей хорошей переносимости у препаратов этого класса также возможны побочные эффекты. Этанолсодержащие настойки должны назначаться ограниченным по времени курсом из-за риска развития зависимости.

Лучше всего зарекомендовал себя комбинированный терапевтический подход, сочетающий назначение снотворных препаратов для быстрого и надежного эффекта и бихевиоральные методики, для достижения более долговременных, способствующих сну изменений поведения. Назначение препаратов должно сопровождаться рекомендациями по гигиене сна. Целесообразны рекомендации по использованию психологических и поведенческих приемов, снижающих общее психофизиологическое возбуждение и тревогу, связанных с засыпанием. Однако не существует достаточного количества достоверных данных о том, что изолированные мероприятия по гигиене сна могут быть эффективными в случае хронической бессонницы.

При прекращении приема гипнотиков возможно развитие рикошетной инсомнии, психологических и физических симптомов отмены, а также рецидива бессонницы. Для профилактики синдромов отмены и рикошетной бессонницы рекомендуется постепенное снижение доз с наименее возможным шагом титрации и частоты приема гипнотиков с переходом на прием каждую вторую-третью ночь. Хорошо зарекомендовало себя дополнительное использование когнитивно-поведенческой терапии.

Другие расстройства сна, такие как обструктивное апноэ во сне, нарколепсия, периодические движения конечностей во сне, парасомнии требуют специфического лечения и в данном разделе не рассматриваются.

Список литературы

1. *Александровский Ю.А., Аведисова А.С., Павлова М.С., Горинов А.А. Современная психофармакотерапия психогенных расстройств сна. Пособие для врачей. — М.: МЗ РФ, 1998. — 24 с.*
2. *Вейн А.М. Сон — тайны и парадоксы / А.М. Вейн. — Москва: Эйдос Медиа, 2003. — 200 с.*
3. *Вейн А.М., Левин Я.И. Нарушение сна и бодрствования // Болезни нервной системы. — М.: Медицина, 2001. — С. 391–413.*
4. *Левин Я.И., Ковров Г.В., Полуэктов М.Г. и др. Инсомния, современные диагностические и лечебные подходы. — М.: Медпрактика, 2005. — 115 с.*
5. *Аведисова А.С. Терапия расстройств сна: современные подходы к назначению гипнотиков. — М.: МИА, 2008. — 112 с.*
6. *Лаукс Г. Психиатрия и психотерапия / Г. Лаукс, Х.Ю. Меллер. — М.: МЕДпресс-информ, 2010. — 510 с.*
7. *Мосолов С.Н. Основы психофармакотерапии / С.Н. Мосолов. — М.: Восток, 1996. — 217 с.*
8. *Психиатрия. Национальное руководство / Под общ. ред. Т.Б. Дмитриевой, В.Н. Краснова, Н.Г. Незнанова, В.Я. Семке, А.С. Тиганова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 1000 с.*
9. *Энн С.Д. Фармакотерапия в неврологии и психиатрии / С.Д. Энн, Д.Т. Койл: пер. с англ. — М.: Медицинское информационное агентство, 2007. — 799 с.*
10. *Jacobson J.L. Psychiatric Secrets / J.L. Jacobson, A.M. Jacobson. — Philadelphia: Hanley and Belfus, Inc., 2002. — 576 p.*
11. *Shahid A., Chung Sh.A., Phillipson R. An Approach to long-term sedative hypnotic Use // Nature and Science of Sleep. — 2012. — N. 4. — P. 53–61.*
12. *Schutte-Rodin Sh., Broch L., Buysse D., Dorsey C., Sateia M. Clinical Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Insomnia in Adults // Journal Clinical Sleep Medicine. — 2008 October 15. — Vol. 4. — N 5. — P. 487–504.*

Глава 10. Нормотимики (стабилизаторы настроения, тимоизолептики)

Указатель описаний ЛС

Аминофиллин
Ацетазоламид
Ацетилсалициловая кислота
Вальпроевая кислота
Верапамил
Вилоксазин[**]
Дилтиазем
Доксорубицин
Изониазид
Карбамазепин
Клоназепам
Контемнол[*]
Кофеин
Ламотриджин
Лития глюконат[*]
Лития карбонат
Лития оксибат
Лития сульфат[*]
Лития хлорид[*]
Лития цитрат[*]
Метронидазол
Метсуксимид[*]
Никотинамид
Нифедипин
Окскарбазепин
Парацетамол
Примидон
Рифампицин
Спиронолактон
Теофиллин
Тетрациклин
Топирамат
Триамтерен
Фелодипин
Фенитоин
Фенобарбитал
Фенсуксимид[*]
Флуоксетин
Фолиевая кислота
Хлорпромазин
Циметидин[**]
Цисплатин
Этакриновая кислота
Этанол
Этосуксимид

Нормотимики — класс препаратов, объединенных общим свойством: бимодальностью действия в виде способности подавлять развитие аффективной симптоматики маниакального и депрессивного полюсов. Данные лекарственные средства (ЛС) применяют также для профилактики рецидивов в рамках биполярных аффективных расстройств (БАР). Некоторые нормотимики обладают способностью уменьшать раздражительность, импульсивность, выраженность дисфорических проявлений. Соответственно, в число показаний для их назначения входят не только расстройства настроения, но и другие психические заболевания, внесенные в МКБ-10, в клинической структуре которых значительное место занимают нарушения аффективного спектра.

Классификация

В настоящее время принята смешанная классификация ЛС с нормотимическим эффектом, основанная на химической структуре и терапевтическом эффекте препаратов этого класса (**табл. 10.1**).

Таблица 10.1. Классификация лекарственных средств класса нормотимиков

Группа		Препараты
Соли лития		Лития карбонат; лития оксибат; лития глюконат*; лития сульфат*; лития хлорид*; лития цитрат*
Пролонгированные препараты лития		Контемнол*
Антиэпилептические препараты (АЭП)	Производные карбамазепина	Карбамазепин; окскарбазепин
	Производные вальпроевой кислоты	Вальпроевая кислота
	АЭП II поколения	Ламотриджин; топирамат
Блокаторы медленных кальциевых каналов		Верапамил; нифедипин

Механизмы действия и фармакологические эффекты

Соли лития

Эти ЛС влияют на высвобождение серотонина и норадреналина нервными окончаниями, оказывая как быстрый, так и долговременный эффект. В большинстве тканей, включая головной мозг, препараты, содержащие литий, обладают выраженным ингибирующим действием на аденилатциклазу: они ингибируют активацию аденилатциклазы тиреотропным (ТТГ) и антидиуретическим (вазопрессин) гормонами. Этим частично объясняются антитиреоидные эффекты лития, а также его способность вызывать нарушение концентрационной функции почек. Нормотимический эффект препаратов данной группы связан также с активацией ГАМК-эргической передачи и повышением активности холинергической системы. По некоторым данным, соли лития регулируют биологические ритмы в целом, включая циркадный, что, в частности, проявляется нормализацией цикла «сон–бодрствование». В механизме действия лития важную роль играет его взаимодействие с липидами, образующимися при метаболизме инозита. В терапевтических концентрациях литий блокирует активность инозил-1-фосфатазы и снижает уровень нейронального инозита, участвующего в регуляции чувствительности нейронов.

В середине 1970-х гг. обнаружено антиманиакальное и профилактическое действие двух других ионов, относящихся к той же группе элементов, — рубидия и цезия. Однако их производные не нашли широкого применения ввиду менее выраженного терапевтического действия и значительного числа побочных эффектов.

Антиэпилептические ЛС применяют для лечения аффективных расстройств (АР) с 1980-х гг. Теоретическим обоснованием их нормотимического действия служит гипотеза амигдалярного «киндлинга» (Post R. Ballenger J., 1982), согласно которой длительные периодические подпороговые раздражения при АР приводят к истощению потенциала ГАМК-эргической системы. Нормотимический механизм действия этих препаратов объясняли как блокадой неспецифических раздражений мозговых структур, так и блокадой ингибирующих функций, осуществляемых ГАМК-эргической системой (ингибирование трансаминаз в гиппокампе, базальных ганглиях и коре головного мозга). В соответствии с этой теорией, терапевтическую эффективность антиэпилептических препаратов (АЭП) при АР объясняет их способность подавлять киндлинг-процессы, особенно выраженные в лимбической системе.

Лекарственные средства, содержащие карбамазепин

Механизм действия этих ЛС связан с блокадой Na^+-каналов, что препятствует синаптическому проведению импульсов и приводит к деполяризации нейронов. Вследствие таких изменений метаболизма снижается высвобождение нейромедиаторной аминокислоты глутамата, которая способствует повышению порога судорожной активности, что сопровождается уменьшением процесса возбуждения в ЦНС.

Лекарственные средства, содержащие окскарбазепин

Механизм действия окскарбазепина и его активного метаболита (10-моногидроксипроизводного — МГП) связан в основном с блокадой потенциал-зависимых натриевых каналов, что приводит к стабилизации мембраны перевозбужденных нейронов, ингибированию возникновения серийных разрядов нейронов и замедлению синаптического проведения импульсов.

Лекарственные средства, содержащие вальпроевую кислоту

Механизм нормотимического действия этих ЛС связан со стимулирующим влиянием вальпроевой кислоты на ГАМК-эргическую систему головного мозга. Препараты данной группы тормозят активность фермента ГАМК-трансферазы, способствуя повышению содержания

ГАМК в ЦНС, и тем самым вызывают выраженный противосудорожный и нормотимический эффекты.

В профиле фармакологической активности АЭП II поколения присутствует воздействие на Na^+-каналы и глутаматные рецепторы ЦНС. Вследствие особенностей химического строения и механизма действия АЭП II поколения, а также более высокого уровня безопасности их применения по сравнению с АЭП других групп препараты этой группы целесообразно описать раздельно. Кроме того, эти ЛС сравнительно недавно зарегистрированы для применения в отечественной психиатрической практике в качестве нормотимических средств.

Ламотриджин по химическому строению является 6-(2,3-дихлорфенил)-1,2,4-триазин-3,5-диамином. Механизм действия этого препарата точно неизвестен. Предположительно, он стабилизирует пресинаптические мембраны нейронов и их потенциал-зависимые Na^+-каналы, а также подавляет избыточный выброс нейромедиаторов (прежде всего, возбуждающих аминокислот: в основном глутамата, в меньшей степени — аспартата), не снижая их нормального высвобождения.

Топирамат по химическому строению — сульфамат-замещенный моносахарид, связанный с фруктозой, что довольно необычно для противосудорожных препаратов. Точный механизм действия этого ЛС неизвестен, но выделены четыре свойства, которые могут способствовать его противоэпилептической эффективности:

- блокирование Na^+-каналов;
- увеличение активности γ-аминомасляной кислоты в некоторых подтипах ГАМК-рецепторов;
- антагонизм к отдельным подтипам глутаматных рецепторов (каинат/АМПК подтип);
- ингибирование углекислого ангидрида ферментов.

В качестве механизма действия отмечено также влияние препарата на проницаемость пор митохондриальной мембраны. Использование данного препарата в качестве нормотимика обсуждают в научной литературе, но в настоящее время зарегистрированных показаний нет.

В целом, зарегистрированное терапевтическое действие АЭП в качестве стабилизаторов настроения, вероятно, связано с применением их более низких доз, чем для получения противосудорожного эффекта.

Блокаторы медленных кальциевых каналов

ЛС этой группы входят в число химических соединений, обладающих нормотимической активностью. Как известно, блокаторы медленных кальциевых каналов в основном применяют в качестве антиангинальных средств при ишемической болезни сердца (ИБС) с приступами стенокардии и для снижения артериального давления (АД) при различных видах гипертензии. Вместе с тем, согласно современным представлениям, в патогенезе АР существенную роль играют обнаруженные нарушения обмена ионов Ca^{2+} в клеточных мембранах ЦНС. В связи с этим выдвинута гипотеза о возможном нормотимическом действии препаратов (Sarfati Y. et al., 1996), напрямую действующих на кальциевый обмен. Согласно этой гипотезе, блокаторы кальциевых каналов (БКК) тормозят проникновение ионов кальция из внеклеточного пространства через медленные кальциевые каналы L-типа, уменьшая внутриклеточную концентрацию Ca^{2+} и обеспечивая некоторый нормотимический, преимущественно антиманиакальный, эффект. Согласно современной классификации этих средств, препараты, приведенные в **табл. 10.1**, относятся к I поколению БКК. Из них верапамил является производным фенилалкиламина, нифедипин — производным дигидропиридина.

Вместе с тем следует принять во внимание отсутствие регистрации ЛС этой группы для использования на территории РФ в качестве средств психотропного ряда. Кроме того, поскольку механизм нормотимического действия БКК остается недостаточно ясным, их применение в психиатрической практике крайне ограничено

Фармакокинетика

Соли лития

Независимо от пути введения соли лития в организме быстро диссоциируют и циркулируют в виде ионов. Ионы лития легко всасываются из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), C_{max} в крови при приеме внутрь лития карбоната отмечают через 1–4 ч. Выделяются почками, причем этот процесс зависит от концентраций ионов натрия и калия: при недостаточном количестве этих ионов в организме литий подвергается обратному всасыванию в почечных канальцах, и его концентрация в крови сохраняется. При избытке натрия (или калия) выделение лития усиливается. Таким образом, в процессе лечения важно поддерживать нормальный водно-солевой баланс. Соли лития проникают через плацентарный барьер, выделяются с грудным молоком. Для полного выведения из организма необходимо 10–14 дней, однако половина дозы элиминируется через сутки. Скорость выведения лития пропорциональна его концентрации в плазме крови. В ЖКТ всасывается медленно. Пища не влияет на скорость и степень абсорбции. Период полувыведения составляет 8–30 ч. Лечебное действие солей лития обусловлено постоянным присутствием определенного количества лития в организме. При слишком низких концентрациях эффект препаратов не проявляется, при чрезмерно высоких — возможно развитие явлений литиевой интоксикации. Оптимальный интервал для проявления профилактического действия солей лития — концентрация лития в плазме крови 0,4–0,8 ммоль/л. На этапе подбора терапевтически эффективной дозы следует еженедельно определять концентрацию лития в крови. Профилактическую терапию лития карбонатом начинают с минимальных суточных доз (300–600 мг). Через неделю определяют концентрацию лития в крови, и, если она не достигает 0,6 ммоль/л, то суточную дозу лития повышают на 300 мг и через неделю вновь проверяют концентрацию. Обычно профилактическая доза лития карбоната составляет 900–1200 мг/сут, при этом концентрация лития в крови обеспечивается в интервале 0,4–0,6 ммоль/л. Отмечена определенная зависимость между результатами терапии и дозой лития, необходимой для достижения устойчивой терапевтической концентрации: прогноз лучше, если для достижения необходимой концентрации достаточно малых доз препарата (до 1000 мг); соответственно, если терапевтическая концентрация достигается при дозе выше 1500 мг, то прогноз хуже.

После приема ретардированной формы препарата максимальная концентрация в плазме крови достигается через 6–12 ч, в связи с чем препарат применяют 2 раза в сутки с интервалом 12 ч. При однократном или повторном назначении таблеток ретард C_{max} отмечается в пределах 24 ч. Ретардированная форма позволяет снизить суточные колебания плазменного уровня (определяют через 1–2 нед). Соли лития не связываются с белками плазмы крови и тканей, проникают через гематоэнцефалический барьер. Будучи антагонистом ионов натрия, соли лития вытесняют ионы натрия из тканей. Период полувыведения ретардированной формы составляет 12–60 ч (в зависимости от количества ионов натрия в плазме крови). Экскреция осуществляется через почки, коррелирует с концентрацией лития в плазме крови, а также с уровнем натрия и калия в крови. Использование пролонгированного препарата обеспечивает непрерывное медленное высвобождение ионов лития с более стабильной начальной концентрацией в плазме крови.

Производные карбамазепина

После приема внутрь карбамазепин абсорбируется почти полностью. При однократном приеме максимальная концентрация достигается через 12 ч. Связывание с белками плазмы крови у взрослых составляет 70–80%, у детей — 55–59%. Стабильная концентрация препарата в плазме крови достигается в среднем через 1–2 нед. Препарат проникает через плацентарный барьер. Концентрация карбамазепина в грудном молоке составляет 25–60% его концентрации в плазме крови.

Метаболизируется в печени с образованием главных метаболитов — активного карбамазепин-10, 11-эпоксида и неактивного конъюгата с глюкуроновой кислотой. Период полувыведения препарата после приема внутрь разовой дозы составляет 25–65 ч (в среднем около 36 ч), после повторного приема — 12–24 ч, в зависимости от длительности лечения.

Лекарственные средства, содержащие окскарбазепин

После приема внутрь окскарбазепин всасывается полностью, быстро метаболизируется цитозольными ферментами печени с образованием фармакологически активного метаболита: МГП. Время достижения C_{max} активного метаболита в плазме крови — около 4,5 ч после однократного приема. Окскарбазепин выводится в виде метаболитов преимущественно почками (95%), 1% выводится в неизмененном виде. Приблизительно 80% выводимых метаболитов приходится на долю МГП, из них 49% составляют глюкурониды. Около 4% дозы выводится через кишечник. Окскарбазепин быстро выводится из плазмы крови, $T_{1/2}$ составляет 1,0–2,5 ч. При приеме окскарбазепина дважды в сутки равновесные концентрации активного метаболита в плазме крови достигаются на 2–3-и сут.

Лекарственные средства, содержащие вальпроевую кислоту

При приеме внутрь лекарственных препаратов, содержащих вальпроевую кислоту, происходит ее диссоциация до вальпроат-ионов, которые проникают в плазму крови. C_{max} в плазме крови определяется через 1–4 ч. Терапевтическая концентрация в крови составляет 50–100 мкг/мл. Связывание с белками плазмы крови — около 90%. Пища снижает скорость абсорбции. ЛС, содержащие вальпроевую кислоту, метаболизируются в печени: большая часть глюкуронируется, меньшая — окисляется с участием микросомальных ферментов либо в митохондриях гепатоцитов (β-окисление). $T_{1/2}$ колеблется от 6 ч до 16 ч и зависит в основном от активности микросомальных ферментов печени. Метаболиты выводятся почками.

II поколения

Ламотриджин. После приема внутрь это ЛС быстро и полностью всасывается из ЖКТ, практически не подвергаясь первичному метаболизму. C_{max} в плазме крови достигается приблизительно через 2,5 ч после приема препарата. Время достижения C_{max} несколько увеличивается после приема пищи, но степень выраженности абсорбции остается неизменной. Фармакокинетика ламотриджин носит линейный характер при однократном приеме дозы до 450 мг. Ламотриджин связывается с белками плазмы крови приблизительно на 55%. В метаболизме ламотриджина принимает участие фермент уридиндифосфатглюкуронилтрансфераза (УДФ-глюкуронилтрансфераза). Препарат метаболизируется до глюкуронидов, которые выводятся почками. Менее 10% препарата выводится почками в неизмененном виде, около 2% — через кишечник. $T_{1/2}$ у здоровых взрослых составляет в среднем 24–35 ч. При одновременном приеме ламотриджина с препаратами, стимулирующими глюкуронизацию (такими, как карбамазепин и фенитоин), средний $T_{1/2}$ снижается приблизительно до 14 ч; при совместном приеме с вальпроатами — повышается в среднем до 70 ч.

Топирамат. После приема препарата внутрь топирамат быстро и эффективно абсорбируется из ЖКТ. Биодоступность составляет 81%. Прием пищи не оказывает клинически значимого действия на биодоступность препарата. После однократного приема внутрь фармакокинетика топирамата носит линейный характер, плазменный клиренс остается постоянным. После многократного приема внутрь в дозе 100 мг 2 раза в сутки C_{max} в среднем составляет 6,76 мкг/мл. Связывание с белками плазмы крови достигает 13–17%. После приема внутрь метаболизируется около 20% дозы препарата. Топирамат (70%) и его метаболиты выводятся преимущественно почками. После приема внутрь плазменный клиренс препарата составляет 20–30 мл/мин. После многократного приема препарата по 50 мг и 100 мг 2 раза в сутки средний $T_{1/2}$ составляет 21 ч.

Блокаторы медленных кальциевых каналов

При назначении блокаторов кальциевых каналов (БКК) в качестве нормотимических средств используют их формы для приема внутрь, хотя для некоторых из них (верапамила, нифедипина) предусмотрены также формы для парентерального введения, применимые в общетерапевтической практике. Будучи липофильными соединениями, при приеме внутрь БКК быстро абсорбируются, но в связи с эффектом первого прохождения через печень их биодоступность очень вариабельна. Связывание с белками крови, преимущественно с альбумином, высокое (70–98%). В среднем, время достижения C_{max} составляет 1–2 ч, однако оно зависит от лекарственной формы. Например, при сублингвальном приеме C_{max} достигается в течение 5–10 мин. В среднем, $T_{1/2}$ БКК составляет 3–7 ч. Эти ЛС хорошо проникают в органы и ткани, объем распределения — 5–6 л/кг. БКК практически полностью биотрансформируются в печени, метаболиты обычно неактивны. Однако у некоторых БКК существуют активные производные, такие как норверапамил ($T_{1/2}$ около 10 ч, обладает примерно 20% активностью верапамила) или дезацетилдиазем (25–50% активности исходного соединения — дилтиазема). Эти препараты выводятся преимущественно почками (80–90%) и частично через печень. При многократном приеме внутрь их биодоступность может увеличиваться, а процесс выведения, наоборот, замедляться (из-за насыщения печеночных ферментов). Элиминация БКК замедляется также у пожилых пациентов. Основные фармакокинетические показатели, установленные у ЛС этого класса, приведены в **табл. 10.2**.

Таблица 10.2. Показатели фармакокинетики нормотимических лекарственных средств

ЛС	Биодоступность, %	Период полувыведения, ч	Активные метаболиты	Путь элиминации
Лития карбонат	Близка к 100	12–65	Не метаболизируется	95% — почками, менее 1% — через кишечник, 4–5% — при потоотделении
Пролонгированная форма лития карбоната — контемнол	Близка к 100	24–65	Не метаболизируется	95% — почками, менее 1% — через кишечник, 4–5% — при потоотделении
Карбамазепин	85–100	25–65	Карбамазепин-10,11-эпоксид, 9-гидроксиметил-10 карбамоилакридан (менее активный)	72% — почками, 28% — через кишечник
Окскарбазепин	90	2,5–9,5 (для активного метаболита)	10-моногидроксипроизводное	95% препарата метаболизируется почками
Вальпроевая кислота	Близка к 100	8–20	Неизвестны	Преимущественно почками
Ламотриджин	98	24–35	N-глюкуронид	Преимущественно почками
Топирамат	80	19–23	6 метаболитов, каждый составляет не более 5% вводимой дозы	70% почками в неизмененном виде
Верапамил	40–60	3–12	Норверапамил	Преимущественно почками; также через желчный пузырь, затем с калом
Нифедипин	92–98	2	Неизвестны	80% — через почки, 20% — через желчный пузырь, затем с калом

Место в терапии

Терапевтические дозы нормотимиков приведены в **табл. 10.3**.

Соли лития

Психотропная активность лития карбоната была обнаружена J. Cade (1949). Он впервые использовал этот препарат для купирования психомоторного возбуждения при терапии больных с маниями. При последующем изучении солей лития в качестве средства превентивной терапии было установлено, что их продолжительное применение оказывает явное профилактическое влияние при рекуррентных аффективных расстройствах. Именно поэтому соли лития способствовали выделению самостоятельного класса психотропных препаратов под названием нормотимики, или тимостабилизаторы (тимоизолептики). Согласно современным данным, препараты лития вызывают отчетливый антиманиакальный эффект, их антидепрессивное действие при лечебном и (в меньшей степени) профилактическом применении выражено значительно слабее. Главные области применения: БАР и АР. Основным показанием для применения солей лития при купирующей психотропной медикаментозной терапии служат гипоманиакальные и маниакальные состояния средней тяжести, причем эффективность терапии тем выше, чем проще синдром, то есть чем больше его психопатологические особенности приближаются к типичной (классической) мании. Целесообразность применения солей лития в лечении актуальной депрессии остается дискуссионной. Эти препараты нельзя считать эффективными средствами антидепрессивной терапии. Их назначение показано только при неглубоких депрессивных состояниях эндогенной природы, сохраняющих вкрапления предшествующих маниакальных расстройств. Они не показаны для лечения тяжелых эндогенных депрессий и невротических/реактивных депрессивных расстройств. Вместе с тем существуют рекомендации по включению препаратов лития в лечебную схему при противорезистентной терапии депрессивных состояний.

Как профилактическое средство соли лития дают хороший стабилизирующий эффект при биполярном течении АР. Назначение этих ЛС с профилактической целью оправдано уже после первого перенесенного аффективного психоза. В среднем такая профилактическая терапия снижает вероятность развития рецидивов с 80% до 35%. Профилактическую терапию проводят неопределенно длительное время (годами). Резкое прекращение приема этих ЛС может привести к быстрому возникновению аффективных расстройств. Отменять профилактическую терапию следует постепенно, в течение нескольких недель. Больного следует предупредить о возможном ухудшении состояния. Положительные результаты применения солей лития получены и при других формах психических расстройств (шизофрении,

Таблица 10.3. Используемые терапевтические дозы нормотимиков

ЛС	Начальная доза, мг/сут	Диапазон доз, мг/сут
Лития карбонат	600	600–1400
Контемнол* (пролонгированная форма лития карбоната)	600	1000–2000
Лития оксибат	500	500–3000
Вальпроевая кислота	150	150–2100
Карбамазепин	200	200–800
Окскарбазепин	600	600–2400
Ламотриджин	25	125–400
Топирамат	200	200–800
Блокаторы медленных кальциевых каналов		
Верапамил	160	160–400
Нифедипин	30	30–120

психопатии, алкоголизме, наркомании, эпилепсии). При непереносимости препаратов лития в терапевтическом диапазоне доз его следует заменить ЛС другой группы этого класса.

Низкая эффективность терапии солями лития отмечена при быстрой смене циклов маниакальных и депрессивных эпизодов (более 3–4 в год), смешанных аффективных состояниях (гневливой мании, тревожной мании, ажитированной депрессии), аффективных нарушениях в рамках органического поражения головного мозга (паркинсонизме, церебральном атеросклерозе, последствиях черепно-мозговой травмы) и эпилепсии.

Лекарственные средства, содержащие карбамазепин

Карбамазепин применяют при:

- длительной профилактике БАР;
- маниакальных и дисфорических состояниях;
- резидуальных (остаточных) изменениях ЦНС после перенесенных черепно-мозговых травм, нейроинфекций и других экзогенных поражений (так называемая патология «почвы»);
- терапевтической резистентности к солям лития и вальпроевой кислоте.

Лекарственные средства, содержащие окскарбазепин

Окскарбазепин можно использовать в лечении острой мании и смешанных состояний (мании и депрессии); кроме того, препарат обладает примерно равной профилактической эффективностью в отношении депрессивных и маниакальных фаз, а также эпизодов шизоаффективного расстройства. Иногда его применяют в качестве монотерапии у больных БАР. Основные преимущества перед литием состоят в широте терапевтических границ и отсутствии нефротоксичности.

Лекарственные средства, содержащие вальпроевую кислоту

Эффективность ***вальпроевой кислоты*** при лечении БАР сравнима с эффективностью лития. При лечении аффективных нарушений, сопровождающихся быстрыми циклами их изменения, ***вальпроевая кислота*** несколько эффективнее лития. Эти ЛС применяют при терапии маниакальных состояний различных нозологических форм, а также при дисфорических и дистимических состояниях, при наличии «органической неполноценной почвы», в случаях, резистентных к терапии солями лития и ***карбамазепину***

Антиэпилептические препараты II поколения

Ламотриджин наиболее эффективен для лечения и профилактики депрессивных появлений в рамках БАР, как в виде монотерапии, так и в сочетании с литием или ***вальпроевой кислотой***. Кроме того, ***ламотриджин*** особенно эффективен при лечении быстрой цикличности АР. Наилучший эффект достижим при комбинированной терапии, требующей четко дифференцированного подхода в связи с широким спектром лекарственных взаимодействий данного препарата.

Топирамат. Выявлена способность ***топирамата*** сглаживать биполярные АР, особенно при их быстрой цикличности. В редких случаях препарат используют как нормотимик и при депрессии, и при мании. Поскольку ***топирамат*** способствует потере массы тела (прием препарата в дозе 200 мг вызывал снижение массы тела на 1 кг, в дозе 800 мг — на 6 кг), то можно рекомендовать его применение при атипичной депрессии, сопровождающейся нарушением пищевого поведения.

БКК в настоящее время используют крайне редко, как правило, при непереносимости вышеуказанных препаратов. Их назначение показано преимущественно для купирования и профилактики маниакальных состояний в рамках БАР.

Эффективность нормотимиков охарактеризована в **табл. 10.4**.

Взаимодействия и комбинированная терапия

Соли лития

При сочетании солей лития с нейролептиками и тимолептиками возможно

Таблица 10.4. Сравнительная эффективность нормотимиков при монотерапии аффективных расстройств с оценкой степени доказательности данных (Мосолов С.Н., 2003; Костюков Г.Г., Мосолов С.Н., 2012)

Препарат	Текущее маниакальное состояние	Текущее депрессивное состояние	Быстрая цикличность	Профилактика: Рекуррентное депрессивное расстройство	Профилактика: БАР
Соли лития	А	Б	Отсутствует	А	А
Карбамазепин	Б	Б	Г	В	В
Оксокарбазепин	В	Г	Г	Г	Г
Вальпроевая кислота	А	Отсутствует	Г	А	А
Ламотриджин	Отсутствует	Б	Б	Б	Б
Топирамат	Г	Г	Г	Нет данных	Нет данных
Блокаторы медленных кальциевых каналов	Г	Нет данных	Г	Г	Г

Примечание: А — метаанализы, несколько двойных слепых рандомизированных клинических исследований с плацебо или активным контролем; Б — по крайней мере одно двойное слепое плацебо-контролируемое или сравнительное исследование; В — по крайней мере одно слепое контролируемое исследование или несколько открытых сравнительных рандомизированных исследований; Г — открытые исследования, описание серий клинических наблюдений, экспертные оценки.

увеличение массы тела. Одновременное употребление диуретиков приводит к гипонатриемии. Слабительные средства увеличивают потерю жидкости и снижают переносимость лития.

Соли лития могут усиливать серотонинергическое действие антидепрессантов (особенно селективных) и вызывать характерные желудочно-кишечные и неврологические побочные явления. Этанол и другие средства, угнетающие ЦНС, включая психотропные и антигипертензивные препараты, взаимодействуют с литием и могут вызвать седацию или спутанность сознания. Нестероидные противовоспалительные препараты и тиазидные диуретики повышают концентрацию лития, замедляя его экскрецию, что может привести к литиевой интоксикации. Описаны случаи тяжелой почечной интоксикации при комбинированном применении лития с метронидазолом.

Препараты, повышающие концентрацию лития:

- тиазидные диуретики;
- этакриновая кислота;
- спиронолактон;
- триамтерен;
- нестероидные противовоспалительные препараты;
- антибиотики:
- метронидазол;
- тетрациклин.

Препараты, снижающие концентрацию лития:

- ацетазоламид;
- теофиллин, аминофиллин;
- кофеин (слабый эффект);
- осмотические диуретики.

Лекарственные средства, содержащие карбамазепин

Одновременное назначение карбамазепина с ингибиторами цитохрома может привести к повышению его концентрации в плазме крови и вызвать побочные реакции. Совместное применение индукторов цитохрома ускоряет метаболизм карбамазепина, снижает концентрацию карбамазепина в плазме крови и уменьшает его терапевтический эффект. Концентрацию карбамазепина в плазме крови повышают:

- верапамил;
- дилтиазем;
- фелодипин;
- вилоксазин**;
- флуоксетин;
- циметидин**;
- никотинамид;
- макролиды;

- ингибиторы вирусной протеазы, используемые при терапии ВИЧ-инфекции.

Концентрацию карбамазепина в плазме крови снижают:

- фенобарбитал;
- фенитоин;
- примидон;
- метсуксимид*;
- фенсуксимид*;
- теофиллин;
- рифампицин;
- цисплатин;
- доксорубицин;
- клоназепам.

При совместном применении карбамазепина с парацетамолом повышается риск токсического влияния парацетамола на печень, снижается его терапевтическая активность. Ингибиторы моноаминоксидазы (МАО) увеличивают риск развития гиперпиретических и гипертонических кризов, а также судорог. Во избежание возможного летального исхода перед назначением карбамазепина ингибиторы МАО отменяют как минимум за 2 нед. Одновременное применение карбамазепина с диуретиками может привести к гипонатриемии, сопровождающейся клиническими проявлениями. Карбамазепин ускоряет метаболизм непрямых антикоагулянтов, гормональных контрацептивов, фолиевой кислоты, усиливает образование нефротоксичных метаболитов метоксифлурана**, а также изониазида.

Лекарственные средства, содержащие вальпроевую кислоту

Вальпроевая кислота ингибирует окисление препаратов в печени, повышая концентрацию циклических антидепрессантов, а также селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), фенитоина, фенобарбитала и других препаратов. Вальпроевая кислота может также повышать концентрацию других лекарственных соединений, связанных с белками плазмы крови, и, наоборот, другие препараты, например ацетилсалициловая кислота, могут вытеснять вальпроевую кислоту из белковых комплексов и ускорять ее токсическое действие. Концентрация вальпроевой кислоты в крови может снижаться при одновременном применении карбамазепина и других лекарственных веществ, влияющих на микросомальные ферменты печени. Ингибиторы микросомальных ферментов печени, например СИОЗС, вызывают повышение концентрации вальпроевой кислоты. Необходимо отметить, что вальпроевая кислота частично выделяется с мочой в форме кетометаболита, что иногда приводит к неправильной интерпретации теста на содержание кетоновых тел в моче.

Вальпроевая кислота вдвое увеличивает содержание свободной фракции диазепама и некоторых других бензодиазепинов в крови, но не влияет на метаболизм клоназепама. Флуоксетин, хлорпромазин и особенно ацетилсалициловая кислота замедляют метаболизм вальпроевой кислоты и увеличивают содержание свободной фракции в крови. Вальпроевая кислота может снижать метаболизм других противосудорожных препаратов (этосуксимида, фенитоина), но удлиняет $T_{1/2}$ фенобарбитала. Последний способен уменьшать концентрацию вальпроевой кислоты в крови.

Лекарственные средства, содержащие окскарбазепин

При одновременном назначении окскарбазепин повышает концентрацию фенобарбитала на 15%; в свою очередь, фенобарбитал может снижать концентрацию окскарбазепина на 30–31%.

Окскарбазепин может снижать концентрацию карбамазепина на 22%, в то же время карбамазепин снижает концентрацию окскарбазепина на 40%. Вальпроевая кислота способна снижать концентрацию окскарбазепина на 18%. Окскарбазепин усиливает седативный эффект этанола.

Антиэпилептические препараты II поколения

Ламотриджин. Нет данных о способности ламотриджина вызывать клинически значимую индукцию или ингибирование окислительных ферментов печени. Соответственно, взаимодействие между ламотриджином и препаратами, метаболизирующимися системой ферментов цитохрома P450, маловероятно.

Препараты вальпроевой кислоты уменьшают скорость метаболизма ламотриджина и удлиняют средний период полувыведения ($T_{1/2}$) примерно в 2 раза.

Сочетанное лечение ламотриджином и карбамазепином способствует развитию нежелательных эффектов в виде головокружения, атаксии и диплопии.

Топирамат. Фенитоин и карбамазепин понижают содержание топирамата в крови. Одновременное применение с препаратами, предрасполагающими к нефролитиазу, увеличивает риск образования камней в почках.

Блокаторы медленных кальциевых каналов

БКК могут увеличивать содержание карбамазепина в плазме крови на 30–50%.

Побочные эффекты и осложнения

Соли лития

Ранние побочные эффекты:

- жажда;
- частое мочеиспускание;
- тремор;
- тошнота;
- слабость, вялость;
- легкая заторможенность;
- снижение полового влечения;
- металлический привкус во рту;
- боли в животе, изжога;
- нарушения стула.

Отдаленные побочные эффекты:

- стойкий крупноразмашистый тремор;
- дизартрия;
- мышечная слабость, вялость;
- увеличение массы тела;
- явления несахарного мочеизнурения, отеки;
- жалобы на снижение памяти и концентрации внимания;
- снижение полового влечения;
- диарея или запоры;
- снижение функций щитовидной железы (микседема);
- нарушения сердечного ритма;
- дерматит, алопеция;
- множественный кариес;
- нейтрофилия, эритроцитоз.

Сложность контроля: в течение 1-го месяца приема препарата уровень лития в крови больного необходимо определять еженедельно, затем, в течение 2-го месяца — 1 раз в 2 нед, после 6 мес — каждые 2 мес, и только если состояние больного на фоне приема препаратов лития стабильно в течение года, то можно контролировать его уровень 3–4 раза в год.

Необходимость водно-солевой диеты. Изменение количества воды в организме и содержание соли влияют на количество выводимого из организма лития, в результате чего уровень лития в крови меняется: понижается либо повышается. Чрезмерное употребление солей натрия вызывает снижение уровня лития, и наоборот, их недостаток может привести к токсическому уровню лития. Снижение количества жидкости в организме (например, при чрезмерной потливости) приводит к дегидратации и интоксикации литием.

Лечение солями лития ведет к быстрому формированию толерантности. Дозы лития варьируют от 300 мг до 2000 мг в сутки. Для достижения терапевтического эффекта необходимо постепенное увеличение доз.

Применение лития очень затрудняет его небольшой терапевтический интервал. Нередко клинический эффект возникает на тех дозах лития, которые дают выраженные побочные действия, что приводит к литиевой интоксикации.

Лекарственные средства, содержащие карбамазепин

Ранние побочные эффекты:

- сонливость;
- нарушение аккомодации глаз;
- заторможенность;
- атаксия;
- головокружение;
- тремор;
- снижение аппетита, тошнота;
- сухость во рту;
- нарушения менструального цикла.

Отдаленные побочные эффекты:

- тошнота;
- сухость во рту;
- повышенное потоотделение;
- мышечные и головные боли;

- снижение половой функции;
- печеночные жалобы (аллергический гепатит);
- аллергический дерматит;
- повышенная чувствительность к ультрафиолетовому облучению;
- лейкопения.

Лекарственные средства, содержащие окскарбазепин

Наиболее часто у взрослых отмечают сонливость, головную боль, головокружение, диплопию, тошноту, рвоту, чувство усталости, нарушение концентрации внимания. При передозировке — дезориентация. Нарушения функций органов кроветворения включают лейкопению и агранулоцитоз. Возможно поражение кожного покрова: алопеция, сыпь, крапивница.

Лекарственные средства, содержащие вальпроевую кислоту

Ранние побочные эффекты:

- тошнота, изжога, горечь во рту, искажение вкуса;
- боли в животе;
- увеличение массы тела;
- тремор;
- алопеция;
- нарушения менструального цикла.

Отдаленные побочные эффекты:

- повышение активности печеночных ферментов;
- идиосинкразический гепатит;
- потеря аппетита;
- алопеция;
- боли в животе, тошнота, диарея;
- увеличение массы тела;
- тремор;
- панкреатит;
- тромбоцитопения (увеличение времени свертывания крови).

Антиэпилептические препараты II поколения

Ламотриджин. Побочные эффекты у пациентов с АР представляют следующие группы реакций:

- аллергические дерматологические реакции: кожная сыпь, включая развитие синдрома Стивенса–Джонсона;
- головная боль, сонливость, головокружение;
- поражение костно-мышечной системы: артралгия, болевой синдром.

Топирамат. Побочные эффекты:

- повышенная утомляемость;
- атаксия;
- нарушение концентрации внимания;
- головокружение;
- сонливость;
- тошнота.

Блокаторы медленных кальциевых каналов

Побочные эффекты БКК разнообразны.

Верапамил

Со стороны сердечно-сосудистой системы: брадикардия (менее 50 в минуту), выраженное снижение АД, развитие или усугубление сердечной недостаточности, тахикардия; редко — стенокардия, вплоть до развития инфаркта миокарда (особенно у больных с тяжелым обструктивным поражением венечных артерий сердца), аритмия (в том числе мерцание и трепетание желудочков); при быстром внутривенном введении — атриовентрикулярная блокада III степени, асистолия, коллапс.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: головокружение, головная боль, обморок, тревожность, заторможенность, повышенная утомляемость, астения, сонливость, депрессия, Экстрапирамидные нарушения (атаксия, маскообразное лицо, шаркающая походка, тугоподвижность рук или ног, дрожание кистей и пальцев рук, затруднение глотания).

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, запор (иногда диарея), гиперплазия десен (кровоточивость, болезненность, отечность), повышение аппетита, повышение активности печеночных аминотрансфераз.

Аллергические реакции: кожный зуд, кожная сыпь, гиперемия кожи лица, многоформная экссудативная эритема (в том числе синдром Стивенса–Джонсона).

Прочие: увеличение массы тела, очень редко агранулоцитоз, гинекомастия, гиперпролактинемия, галакторея, артрит.

Внутривенное введение верапамила может вызвать асистолию у пациентов, принимавших до этого β-адреноблокаторы (и наоборот).

При передозировке верапамила: выраженное снижение А.Д., угнетение функций синусного узла, брадикардия, брадиаритмия.

Нифедипин

Со стороны сердечно-сосудистой системы: гиперемия лица с ощущением жара, сердцебиение, тахикардия; редко — артериальная гипотензия (вплоть до обморока), боль, подобная стенокардической.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: в начале лечения — головокружение, головная боль, редко — оглушенность, очень редко — изменение зрительного восприятия, нарушение чувствительности в руках и ногах, миалгия, тремор.

Со стороны пищеварительной системы: часто — запор, редко — тошнота, диарея, очень редко — гиперплазия десен (при длительном лечении), повышение активности печеночных аминотрансфераз.

Аллергические реакции: зуд, крапивница, экзантемы, редко — эксфолиативный дерматит.

Прочие: часто (в начале лечения) — припухлость и покраснение рук и ног, очень редко — фотодерматит, гипергликемия, гинекомастия (у пациентов пожилого возраста), ощущение жжения в месте инъекции (при внутривенном введении).

Противопоказания и предостережения

Соли лития

Абсолютные противопоказания:

- заболевания почек со снижением их функций (такие как гломерулонефрит и пиелонефрит);
- эпилепсия, сопровождающаяся судорожными припадками;
- беременность.

Относительные противопоказания:

- эутиреоидный или гипотиреоидный зоб, микседема;
- нарушения водно-солевого обмена;
- помутнение хрусталика (катаракта).
- заболевания, сопровождающиеся остеопорозом;
- заболевания, протекающие с высокой температурой тела и обильным потоотделением (**табл. 10.5**).

Лекарственные средства, содержащие вальпроевую кислоту

Абсолютные противопоказания:

- аллергическая гиперчувствительность к препаратам вальпроевой кислоты;
- тяжелые заболевания печени со снижением ее функций (например, острые и хронические гепатиты);
- геморрагический синдром.

Относительные противопоказания:

- сердечно-сосудистая недостаточность;
- почечная и печеночная недостаточность;
- заболевания крови (особенно сопровождающиеся тромбоцитопенией);
- I триместр беременности и период лактации (1–10% содержания препаратов в крови проникает в молоко, поэтому в этих случаях предпочтительна натриевая соль).

При назначении ЛС, содержащих вальпроевую кислоту, необходимо:

- определение форменных элементов крови и свертываемости крови раз в 6 мес;
- контроль функций поджелудочной железы раз в 6 мес;
- обследование ЖКТ раз в год;
- контроль функций печени раз в 6 мес (в первый месяц лечения допускается транзиторное повышение активности трансаминаз);
- анализ мочи 1 раз в год (может давать ложноположительную реакцию на ацетон).

Лекарственные средства, содержащие карбамазепин

Абсолютные противопоказания:

- атриовентрикулярная блокада и другие нарушения сердечного ритма;
- непереносимость карбамазепина или трициклических антидепрессантов;
- сочетание с ингибиторами МАО или применение ранее чем через 2 нед после их отмены;

Таблица 10.5. Противопоказания к применению лекарственных средств из групп производных лития, карбамазепина и вальпроатов

Противопоказания	Группы ЛС		
	группа лития	группа карбамазепина	группа вальпроатов
Абсолютные противопоказания	Заболевания почек со снижением их функций (например, гломерулонефрит, пиелонефрит)	Атриовентрикулярная блокада и другие нарушения сердечного ритма Непереносимость карбамазепина или ТАД Сочетание с ингибиторами МАО или применение ранее чем через 2 нед после их отмены Тяжелые заболевания печени со снижением ее функций	Аллергическая гиперчувствительность к препаратам вальпроевой кислоты Тяжелые заболевания печени со снижением ее функций (такие, как острые и хронические гепатиты) Геморрагический синдром
Относительные противопоказания	Эу- и гипотиреоидный зоб, микседема Бессолевая диета Помутнение хрусталика (катаракта) Заболевания скелета, сопровождающиеся остеопорозом Заболевания, протекающие с высокой температурой тела и обильным потоотделением I триместр беременности и период лактации (50% содержания в крови проникает в молоко)	Повышение внутриглазного давления (глаукома) Аденома предстательной железы (задержка мочи) Сердечно-сосудистая недостаточность Почечная и печеночная недостаточность Пожилой возраст Заболевания крови, сопровождающиеся угнетением белого ростка крови I триместр беременности и период лактации (30–60% содержания в крови проникает в молоко)	Сердечно-сосудистая недостаточность Почечная и печеночная недостаточность Заболевания крови (особенно сопровождающиеся тромбоцитопенией) I триместр беременности и период лактации (1–10% содержания в крови проникает в молоко, поэтому в этих случаях предпочтителен вальпроат натрия)
Предосторожности	Контроль функций щитовидной железы раз в 6 мес Общий анализ крови раз в 6 мес Контроль функций почек (анализ мочи, определение концентрационной способности почек, клиренса креатинина, содержания электролитов, азота, мочевины в крови) раз в 6 мес Обследование окулиста (выявление помутнения хрусталика) раз в год Определение содержания электролитов в крови раз в 6 мес	Запрет на вождение автомобиля и управление различными механизмами Контроль форменных элементов крови раз в месяц (еженедельно в 1-й мес лечения) Контроль функций печени раз в 6 мес Анализ мочи раз в год ЭКГ раз в 6 мес Определение содержания электролитов в крови раз в 6 мес	Определение форменных элементов крови и свертываемости крови раз в 6 мес Контроль функций поджелудочной железы раз в 6 мес Обследование желудка раз в год Контроль функций печени раз в 6 мес (в 1-й мес лечения допустимо транзиторное повышение уровня трансаминаз) Анализ мочи раз в год (может давать ложноположительную реакцию на ацетон)
В анамнезе обратить особое внимание на	Воспалительные заболевания почек Нарушение функций щитовидной железы	Кожные аллергические реакции Гепатиты Угнетение функции кроветворного ростка костного мозга Нарушения сердечного ритма	Аллергические гепатиты Нарушение системы свертывания крови

- тяжелые заболевания печени со снижением ее функций.

Относительные противопоказания:

- повышение внутриглазного давления (глаукома);
- аденома предстательной железы (задержка мочи);
- сердечно-сосудистая недостаточность, почечная и печеночная недостаточность;
- пожилой возраст;
- заболевания крови, сопровождающиеся угнетением лейкопоэза;
- I триместр беременности и период лактации (30–60% содержания препаратов в крови проникает в молоко).

При назначении ЛС, содержащих карбамазепин, необходим:

- контроль форменных элементов крови раз в месяц (еженедельно в первый месяц лечения);
- контроль функций печени раз в 6 мес;
- общий анализ мочи 1 раз в год;
- ЭКГ 1 раз в 6 мес;
- определение содержания электролитов в крови 1 раз в 6 мес.

Лекарственные средства, содержащие окскарбазепин

Окскарбазепин обладает небольшим спектром противопоказаний:

- гиперчувствительность;
- период лактации.

Препарат применяют с осторожностью при гиперчувствительности к карбамазепину в анамнезе (в 25–30% развиваются перекрестные аллергические реакции на окскарбазепин) и беременности. Применение препарата у детей младше 2 лет не изучено.

Антиэпилептические препараты II поколения

Ламотриджин. Противопоказания к применению:

- гиперчувствительность;
- беременность;
- грудное вскармливание;
- детский возраст (до 2 лет)

С осторожностью следует назначать при почечной недостаточности.

Топирамат. Как и ламотриджин, обладает небольшим спектром противопоказаний: в основном, это гиперчувствительность к препарату. С осторожностью топирамат применяют при беременности и кормлении грудью, а также в детском возрасте (безопасность и эффективность применения у детей до 2 лет не определены).

Блокаторы медленных кальциевых каналов

Основные противопоказания для назначения БКК:

- выраженная артериальная гипотензия (АД ниже 90 мм рт. ст.);
- синдром слабости синусового узла;
- острый период инфаркта миокарда.

Противопоказания к назначению:

- верапамила:
- атриовентрикулярная блокада различной степени;
- выраженная брадикардия;
- нифедипина:
- выраженная тахикардия;
- аортальный и субаортальный стеноз.

При сердечной недостаточности также следует избегать применения БКК. С осторожностью назначают БКК больным с выраженным стенозом митрального клапана, тяжелыми нарушениями мозгового кровообращения.

Обобщенные данные, которые необходимо учитывать при выборе нормотимической терапии в целях обеспечения ее безопасности, приведены в **табл. 10.5**.

Список литературы

1. *Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г., Кузавкова М.В. Биполярное аффективное расстройство, диагностика и терапия. — М.: МЕДпресс-информ, 2008. — С. 7–341.*
2. *Bowden C.L., Calabrese J.R., Sachs G. et al. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder // Arch Gen Psychiatry. — 2003. — № 60. — P. 392–400.*
3. *Bowden C.L., Singh V. Valproate in bipolar disorder: 2000 onwards // Acta [illegible] Scand. — 2005. — Suppl. — P. 13–20.*

4. Bowden C., Göğüş A., Grunze H. et al. A 12-week, open, randomized trial comparing sodium valproate to lithium in patients with bipolar I disorder suffering from a manic episode // International clinical psychopharmacology. — 2008. — №23 (5). — P. 254–258.
5. Geddes J.R., Burgess S, Hawton K. at al. Long-term lithium therapy for bipolar disorder: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // American Journal of Psychiatry. — 2004. — №161 (2). — P. 217–222.
6. Ginsberg L.D. Efficacy and safety of lamotrigine for adults with bipolar disorder in a private practice setting // CNS Spectr. — 2006. — №11. — P. 376–382.
7. Goodwin G.M., Bowden C.L., Calabrese J.R. et al. A pooled analysis of 2 placebo-controlled 18-month trials of lamotrigine and lithium maintenance in bipolar I disorder // Clinical Psychiatry. — 2004. — №65. — P. 432–441.
8. Hahn C.G., Gyulai L., Baldassano C.F. et al. The current understanding of lamotrigine as a mood stabilizer // Clinical Psychiatry. — 2004. — №65. — P. 791–804.
9. Hartong E.G., Moleman P., Hoogduin C.A. et al. Prophylactic efficacy of lithium versus carbamazepine in treatment-naive bipolar patients // The Journal of clinical psychiatry. — 2003. — №64 (2). — P. 144–148.
10. Ichim L., Berk M., Brook S. Lamotrigine compared with lithium in mania: a double-blind randomized controlled trial // Ann. Clinical Psychiatry. — 2000. — №12. — P. 5–10.
11. Maj M. The effect of lithium in bipolar disorder: a review of recent research evidence // Bipolar Disorder. — 2003. — №5. — P. 180–188.
12. Mallinger A.G., Thase M.E., Haskett R. et al. Verapamil augmentation of lithium treatment improves outcome in mania unresponsive to lithium alone: preliminary findings and a discussion of therapeutic mechanisms // Bipolar disorders. — 2008. — №10 (8). — P. 856–861.
13. McElroy S. L., Zarate C.A., Cookson J. et al. A 52-week, open-label continuation study of lamotrigine in the treatment of bipolar depression // J. Clinical Psychiatry. — 2004. — №65. — P. 204–210.
14. Nierenberg A.A., Friedman E.S., Bowden C.L. et al. Lithium treatment moderate-dose use study (LiTMUS) for bipolar disorder: a randomized comparative effectiveness trial of optimized personalized treatment with and without lithium // The American journal of psychiatry. — 2013. — №170 (1) P. 102–111.
15. Raja M., Azzoni A. Oxcarbazepine vs. valproate in the treatment of mood and schizoafective disorders // Int.J. Neuropsychopharmacoly. — 2003. — №6. — P. 409–414.
16. Raskin S., Teitelbaum A., Zislin J. et al. Adjunctive lamotrigine as a possible mania inducer in bipolar patients // Am.J. Psychiatry. — 2006. — №163. — P. 159–160.
17. Sachs G., Bowden C., Calabrese J.R. et al. Effects of lamotrigine and lithium on body weight during maintenance treatment of bipolar I disorder // Bipolar Disorder. — 2006. — №8. — P. 175–81.
18. Shafti S., Shahveisi B. Comparison between lithium and valproate in the treatment of acute mania // Journal of clinical psychopharmacology. — 2008. — №28 (6). — P. 718–722.
19. Van derLoos M. L., Mulder P.G., Hartong E.G. et al. Efficacy and safety of lamotrigine as add-on treatment to lithium in bipolar depression: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial // The Journal of clinical psychiatry. — 2009. — №70 (2). — P. 223–231.
20. Walden J., Schaerer L., Schloesser S. et al. An open longitudinal study of patients with bipolar rapid cycling treated with lithium or lamotrigine for mood stabilization // Am.J. Psychiatry. — 2000. — №2. — P. 336–339.
21. Weisler R.H., Keck P.E., Swann A.C. et al. Extended-release carbamazepine capsules as monotherapy for acute mania in bipolar disorder: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial // The Journal of clinical psychiatry. — 2005. — №66 (3). — P. 323–331.

Глава 11. Ноотропы

Указатель описанных ЛС

Продолжение см. на с. 267

Нейрометаболические стимуляторы — препараты, активирующие обменные процессы в головном мозге. Применение этих ЛС направлено на:

- обеспечение адаптационной эффективности межполушарного взаимодействия и резистентности организма к действию экстремальных факторов (ишемия и травма головного мозга, интоксикация, утомление, болевые синдромы, стресс, перинатальные воздействия).

К классу нейрометаболических стимуляторов относят ЛС из разных фармакотерапевтических групп, объединяющее начало которых — влияние на метаболизм нейронов и/или наличие церебропротективного эффекта.

Ноотропы (церебропротекторы) — это ЛС психоаналептического действия, активизирующие нейрометаболические процессы в головном мозге и оказывающие антигипоксический эффект. Эти ЛС повышают общую устойчивость организма к действию экстремальных факторов. Термин «ноотропы» (от греческих слов «нооС» — мышление, разум и «тропос» — стремление, сродство) был принят вскоре после появления на мировом рынке препарата пирацетам, разработанного бельгийской фирмой UCB. В настоящее время в группе ноотропных средств выделяют подгруппу **нейропротекторов**, оказывающих защитное, стабилизирующее действие на клетки нервной ткани при неблагоприятных условиях.

К ноотропам относят многочисленные препараты с различным химическим строением и механизмами действия. Нейрометаболическим и церебропротекторным действиями обладают также многие другие ЛС, в том числе ангиопротекторы, адаптогены, холинергические препараты, витамины, антиоксиданты, аминокислоты, анаболические стероиды, некоторые гормоны (особенно синтетические тиролиберины), тиоловые противоядия и др. Улучшение памяти — ведущий фармакологический эффект ноотропов (истинные ноотропы). Для большинства средств ноотропное действие — лишь один из компонентов фармакодинамики. Так, многие ГАМК-эргические препараты наряду с ноотропным обладают анксиолитическим, седативным, противосудорожным, миорелаксирующим, антигипоксическим эффектами (предлагаются даже такие термины, как «ноотропоподобное средство», «транквилоноотроп» и т. д.). Ноотропный эффект может быть связан с улучшением мозгового кровообращения (винпоцетин, ницерголин и другие церебровазоактивные препараты). Данные поливалентные препараты иногда обозначают как нейропротекторы.

Указатель описаний ЛС

Ноотропы — это ЛС, оказывающие прямое активирующее влияние на интегративные механизмы мозга, стимулирующие обучение, улучшающие память и умственную деятельность, повышающие устойчивость мозга к «агрессивным» воздействиям, улучшающие кортико-субкортикальные связи. Термин «ноотроп» был впервые предложен C. Giurgea (1972) для характеристики специфических свойств 2-оксо-1-пирролидинилацетамида как психоаналептика, активирующего интегративные процессы в головном мозге, облегчающего межполушарные и корково-подкорковые взаимодействия, повышающего резистентность мозга к амнезирующим воздействиям.

В настоящее время эта группа препаратов включает более трех десятков наименований. В клиническую практику были внедрены производные пирролидина (пирацетам), меклофеноксат и его аналоги (ацефен*), пиритинол (пиридитол*, пиритинол). К ноотропам относят также препараты ГАМК (γ-аминомасляная кислота) и ее производных: гамма-аминомасляная кислота, натрия оксибутират, аминофенилмасляная кислота, гопантеновая кислота, никотиноил гамма-аминомасляная кислота, некоторые растительные средства, в частности гинкго двулопастного листьев экстракт.

Классификация

В настоящее время единая классификация нейрометаболических стимуляторов отсутствует. В данном разделе приведена наиболее используемая классификация препаратов этого класса, зарегистрированных на территории РФ, с разделением на средства с доминирующими мнестическими эффектами и нейропротекторы (**табл. 11.1**).

Наиболее полную классификацию средств с ноотропной активностью приводят Т.А. Воронина и С.Б. Середенин (1998).

- **Ноотропные препараты с доминирующим мнестическим эффектом** (*cognitive enhancers*).
  - — Пирролидоновые ноотропные препараты (рацетамы) преимущественно метаболитного действия: пирацетам, оксирацетам*, анирацетам*, прамирацетам*, этирацетам*, дипрацетам*, ролзирацетам*, небрацетам*, изацетам*, нефирацетсил*, детирацетам.
  - — Холинергические вещества.
    - Активаторы синтеза ацетилхолина и его выброса: холин хлорид*, фосфатидилсерин*, лецитин*, ацетилкарнитин, ДЮП-986*, производные аминопиридина, ZK9346-бетакарболин*.

Таблица 11.1. Классификация нейрометаболических стимуляторов

Группы ЛС	Препараты
Собственно ноотропные препараты (ЛС с доминирующим мнестическим эффектом)	
[illegible] пирролидона (рацетамы)	Пирацетам, прамирацетам*, фонтурацетам
[illegible]	Деанола ацеглумат, меклофеноксат
[illegible] общественных [illegible]	
Производные пиридоксина	Пиритинол, пиридоксин+треонин
Производные и аналоги ГАМК	Гамма-аминомасляная кислота, никотиноил гамма-аминомасляная кислота, аминофенилмасляная кислота гопантеновая кислота, D, L-гопантеновая кислота, кальция гамма-гидроксибутират*
Цереброваскулярные средства	Гинкго двулопастного листьев экстракт
Нейропептиды и их аналоги	Метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролин
Аминокислоты и вещества, влияющие на систему возбуждающих аминокислот	Глицин, пиридоксин+треонин
Производные 2-меркантобензимидазола	Этилтиобензимидазол
Витаминоподобные средства	Идебенон
Полипептиды и органические композиты	Полипептиды коры головного мозга скота, церебролизин
Нейропротекторы (ЛС с компонентом нейрометаболического действия)	
Корректоры нарушений мозгового кровообращения	Ницерголин, винпоцетин, ксантинола никотинат, винкамин, нафтидрофурил, циннаризин, ацетилкарнитин, левокарнитин
Общетонизирующие средства и адаптогены	Ацетиламиноянтарная кислота, женьшень, мелатонин, лецитин*
Психостимуляторы	Сульбутиамин
Антигипоксанты и антиоксиданты	Этилметилгидроксипиридина сукцинат

- Агонисты холинергических рецепторов: оксотреморин*, бетанехол*, пиропиперидины, хинуклеотиды.
- Ингибиторы ацетилхолинэстеразы: физостигмин*, такрин*, эртастигмин*, галантамин, метрифонат*, велнакрин малеат*, ипидакрин.
- Вещества со смешанным механизмом: деманол ацеглюмат*, сальбутамин*, бифемелан*, гексобендин+этамиван+этофиллин.

— Нейропептиды и их аналоги: адренокортикотропный гормон (АКТГ) 1–10 и его фрагменты, ***эбиратид****, соматостатин*, метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролин, вазопрессин и его аналоги, тиролиберин* и его аналоги, нейропептид Y, субстанция P, ангиотензин II, холецистокинин-8, пептидные аналоги пирацетама (ГВС-111), ингибиторы пролилэндопептидазы.

— Вещества, влияющие на систему возбуждающих аминокислот: глутаминовая кислота, мемантин, милацемид*, глицерол, Д-циклосерин*, ноотропил*.

■ Ноотропные препараты смешанного типа с широким спектром эффектов (нейропротекторы).

— Активаторы метаболизма мозга: депротеинизированный гемодиализат, гемодериват; ацетилкарнитин, карнитин, левокарнитин, фосфатидилсерин*, эфиры гомопантотеновой кислоты, ксантиновые производные пентоксифиллина, пропентофиллин*, тетрагидрохинолины.

— Церебральные вазодилататоры: гексобендин+этамиван+этофиллин, винкамин, винпоцетин, оксибрал*, ницерголин, винконат*, виндебумол*.

— Антагонисты кальция: нилюдипин*, циннаризин, флунаризин*.

— Антиоксиданты: этилметилгидроксипиридина сукцинат, эксифон*, мепиритинол, тирилазад месилат*, мелофеноксат, атеровит*, витамин Е (альфа-токоферола ацетат*).

— Вещества, влияющие на систему ГАМК: гамма-аминомасляная кислота, гопантеновая кислота, никотиноил гамма-аминомасляная кислота, дигам*, никотинамид, аминофенилмасляная кислота, N-карбамоилметил-4-фенил-2-пирролидон, натрия оксибутират, нейробутал*, D, L-гопантеновая кислота.

— Вещества из разных групп: этимизол*, оротовая кислота, метилглюкооротат*, оксиметацил*, беглимин*, нафтидрофурил, цереброкраст*, препараты женьшеня, лимонника, гинкго двулопастного листьев экстракт.

Механизм действия и фармакологические эффекты

Фармакодинамика нейрометаболических стимуляторов реализуется через нейромедиаторный и обменные механизмы. Нейромедиаторный механизм действия связан с влиянием на ГАМК-, холин-, глутамат- и глицинергические системы. Препараты этого класса незначительно влияют на адрено-, холино-, серотониновые, опиатные, дофаминовые, аденозиновые, бензодиазепиновые и другие рецепторы, которые косвенно принимают участие в мнестических процессах. Влияние на ГАМК-эргическую систему реализуется через связывание с ГАМК-рецептором, что вызывает открытие хлорного канала с последующей гиперполяризацией. Подтверждается вовлечение в механизм реализации мнестического процесса:

- **NMDA-рецепторов** (ионотропных рецепторов глутамата, избирательно связывающих N-метил-D-аспартат), участвующих в переносе катионов через клеточную мембрану;
- **ACPD-рецепторов** (глутаматных рецепторов 1-аминоциклопентан-1,3-дикарбоксилата), осуществляющих регуляцию ферментных систем, а также воздействие этих средств на глициновые рецепторы.

В основе **терапевтического действия** препаратов данного класса лежит ряд механизмов:

- **улучшение энергетического состояния нейронов**, усиление синтеза и кругооборота аденозинтрифосфата (АТФ) за счет активации аденилатциклазы, катализирующей превращение аденозиндифосфата (АДФ) в АТФ;
- **ускорение проникновения глюкозы через гематоэнцефалический барьер** (ГЭБ) и повышение усваивания ее нейронами, особенно в коре больших полушарий;
- **стимуляция окислительно-восстановительных процессов**;
- **активация пластических процессов в ЦНС** (улучшение обмена нуклеиновых кислот в нейронах, усиление синтеза белков);
- **усиление процессов синаптической передачи в ЦНС** и нормализация нейротрансмиттерных нарушений;
- **мембраностабилизирующее действие**: улучшение морфофункциональных показателей клеточных мембран (регуляция синтеза фосфолипидов и белков в нейронах и эритроцитах; стабилизация и нормализация жидкостных свойств клеточных мембран; нормализация количественного соотношения отдельных фракций фосфолипидов; стабилизация функциональной активности мембранно-связанных ферментов); уменьшение катаболических процессов при старении;
- **антиоксидантное действие** (защита клеточных мембран): удаление свободных радикалов, ингибирование перекисного окисления липидов (ПОЛ) клеточных мембран, ингибирование лизосомальных ферментов;
- **антигипоксический эффект**: снижение потребности нейронов в кислороде в условиях гипоксии, адаптирующее влияние на мозговые структуры в условиях гипоксии и обеспечение сохранности функций нейронов;
- **нейропротективное действие**: повышение устойчивости нейронов к воздействию экстремальных факторов различного генеза;

- **улучшение репаративных процессов** при повреждениях головного мозга различного генеза,
- **улучшение микроциркуляции в головном мозге за счет улучшения деформированности эритроцитов**, оптимизации пассажа эритроцитов через сосуды микроциркуляторного русла и ингибирования агрегации тромбоцитов; улучшение реологии крови, мозгового кровотока за счет увеличения количества активных капилляров в единице объема ткани головного мозга,
- **блокирование патологической биоэлектрической импульсации**, купирование очагов эпилептической и патологической нейрональной активности, что проявляется также антикинетическим действием.

Ноотропы оказывают характерное влияние на ряд функций ЦНС, облегчают передачу информации между полушариями головного мозга, стимулируют передачу возбуждения в центральных нейронах, улучшают кровоснабжение и энергетические процессы мозга, повышают его устойчивость к гипоксии.

В результате улучшения метаболизма и межнейронной передачи в ЦНС ноотропы:

- улучшают умственную деятельность, внимание, речь, процессы обучения — **ноотропное действие**;
- улучшают память, способность к воспроизведению информации и переводу текущей информации в долговременную память — **мнемотропное действие**;
- снижают потребность нейронов в кислороде при гипоксии — **антигипоксическое действие**;
- повышают устойчивость ЦНС к неблагоприятным факторам — гипоксии, интоксикациям и другим экстремальным воздействиям — **церебропротективное и адаптогенное действия**.

Общий нейрофизиологический коррелят фармакологического действия ноотропов — их облегчающее действие на глутаматергическую передачу, усиление и удлинение долговременной потенциации — LTP (*long-term potentiation*). Данные эффекты характерны для влияния на ЦНС таких мнемотропных ноотропов, как пирацетам, N-карбамоилметил-4-фенилпирролидон, идебенон, винпоцетин, этилметилгидроксипиридина сукцинат. Предполагается, что возрастное снижение плотности NMDA-рецепторов в определенных зонах коры и гиппокампа — один из причинных факторов ослабления когнитивных функций головного мозга при старении. В качестве ноотропов веществ используют вещества, стимулирующие глутаматергическую нейротрансмиссию с помощью соединений, являющихся агонистами глициновых сайтов или повышающих плотность глутаматных рецепторов.

Установлено участие ноотропов в нейрофизиологических механизмах, необходимых для реализации процессов обучения и памяти, дофамино-, холино- и андренергических структур головного мозга. Имеются данные о существенной роли кортикостероидов в проявлении мнеотропных эффектов ноотропов. Клинически нейрометаболические стимуляторы оказывают психостимулирующее, антиастеническое, седативное, антидепрессивное, противоэпилептическое, собственно ноотропное, мнемотропное, адаптогенное, вазовегетативное, антипаркинсоническое, антидискинетическое действия, повышают уровень бодрствования, ясность сознания. Эти ЛС оказывают избирательное терапевтическое действие на когнитивные расстройства.

Некоторые нейрометаболические стимуляторы (аминофенилмасляная кислота, никотиноил гамма-аминомасляная кислота, гопантеновая кислота, этилметилгидроксипиридина сукцинат) обладают седативными или транквилизирующими свойствами. У большинства препаратов (ацефен®, пиритинол, пирацетам, гамма-аминомасляная кислота, деманол®) отмечается психостимулирующая активность. Церебролизин обладает нейроспецифической нейротропной активностью, аналогичной действию естественных факторов нейронального роста, повышает эффективность аэробного энергетического метаболизма мозга, улучшает внутриклеточный синтез белка в развивающемся и стареющем мозге.

Действие D, L-гопантеновой кислоты связано с наличием в ее структуре ГАМК, которая непосредственно воздействует на $ГАМК_Б$-рецептор-канальный комплекс. D, L-гопантеновая кислота — рацемическая смесь равных количеств R-формы гопантеновой кислоты и ее S-изомера. Присутствие изомера улучшает транспорт и взаимодействие препарата с рецептором ГАМК. D, L-гопантеновая кислота обладает более выраженными ноотропным и противосудорожным действиями, чем препараты гопантеновой кислоты первого поколения. Препарат повышает устойчивость мозга к гипоксии и воздействию токсических веществ, стимулирует анаболические процессы в нейронах, сочетает умеренное седативное действие с мягким стимулирующим эффектом. D, L-гопантеновая кислота обладает антиастеническим и легким противотревожным действиями, уменьшает моторную возбудимость, упорядочивает поведение, активирует умственную деятельность и работоспособность.

Левокарнитин — средство для коррекции метаболических процессов. L-карнитин — природное вещество, родственное витаминам группы В, участвует в процессах обмена веществ в качестве переносчика жирных кислот через мембраны клеток из цитоплазмы в митохондрии, где эти кислоты окисляются (процесс бета-окисления) с образованием большого количества метаболической энергии (в форме АТФ). L-карнитин повышает устойчивость нервной ткани к поражающим факторам (гипоксии, травме, интоксикации и др.), угнетает образование кетокислот и анаэробный гликолиз, уменьшает степень лактатацидоза. Препарат восполняет щелочной резерв крови, способствует восстановлению ауторегуляции церебральной гемодинамики и увеличению кровоснабжения пораженной области, ускоряет репаративные процессы в очаге поражения и оказывает анаболическое действие.

Ацетилкарнитин — биологически активная форма L-карнитина, ключевого вещества в процессе катаболизма жиров и образования энергии в организме. Фармакологическое и биологическое действие препарата во многом обусловлено метаболическими эффектами L-карнитина и ацетильной группы, входящих в его состав. Он синтезируется в мозговой ткани, печени и почках из L-карнитина при участии фермента карнитинацетилтрансферазы. Поскольку препарат поставляет активированный ацетат непосредственно в матрикс митохондрии для образования ацетил-КоА, участвующего в цикле трикарбоновых кислот, без дополнительного расходования энергии, он представляет собой легко доступный субстрат для запуска энергозависимых обменных процессов в митохондрии. За счет полноценного энергетического обеспечения организма при меньшем потреблении кислорода тканями он защищает ткани мозга от ишемии.

Благодаря своему структурному сходству с ацетилхолином ацетилкарнитин оказывает холиномиметическое действие, а также проявляет нейропротективные свойства. Препарат повышает клеточную концентрацию аспарагиновой и глутаминовой кислоты, а также таурина, при длительном применении увеличивает плотность NMDA-рецепторов в гиппокампе, коре и стриатуме и препятствует уменьшению их плотности в условиях старения. Ацетилкарнитин усиливает эффекты серотонина, а также защищает клетки мозга от нейротоксических эффектов аммиака и глутамата.

Результаты экспериментальных исследований показали, что ацетилкарнитин обладает антиамнестической активностью, способностью улучшать процессы обучения, показатели неассоциативной памяти, оказывать позитивный эффект на мнестические функции в условиях экспериментальной модели болезни Альцгеймера, не вызывая при этом побочных эффектов седативного и миорелаксирующего характера. Ацетилкарнитин увеличивает выработку энергии, являясь легкодоступным субстратом для запуска энергозависимых обменных процессов в митохондрии. Препарат стимулирует синтез белков и фосфолипидов для построения мембран, улучшает процессы регенерации. При патологии оказывает нейропротекторное действие, особенно

[illegible] нервными клетками [illegible] нервными органеллами [illegible] нейрами, а также нейротрофиче- [illegible] стимулирования ак- [illegible] тивности фактора роста нервов [illegible] стабилизирующим действием [illegible] и мембрано- [illegible] может ускорять регенерацию нервных клеток при [illegible] матических и эндокринных повреждениях [illegible] экспериментальных [illegible] периферических нервов на экспериментальных моделях диабета [illegible] содержания [illegible] работы на уровне молодого организма Ацетилкарнитин может ускорять регенерацию нервных клеток при травматических и эндокринных повреждениях периферических нервов на экспериментальных моделях диабета

Фармакокинетика

Нейрометаболические стимуляторы обладают относительно высокой биодоступностью (**табл. 11.2**):

- 50–70% — винпоцетин, [illegible]фенилмасляная кислота, никотиноил-ГАМК, метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролин;
- 80% — гопантеновая кислота, гинкго двулопастного листьев экстракт, пиннаризин, пиритинол, холина альфосцерат;
- 95% — пирацетам;
- 100% — ноопепт▲, N-карбамоилметил-4-фенил-2-пирролидон.

Таблица 11.2. Фармакокинетические параметры ноотропов

Название препарата	Биодоступность, %	$T_{1/2}$, ч	Активные метаболиты	Путь элиминации
Производные пирролидона (сапетамы)				
Пирацетам	95	4–5	Не метаболизируется в организме	80–100% выводится почками в неизмененном виде путем почечной фильтрации
Прамирацетам*	95	4–6	Не метаболизируется в организме	Через почки
Фонтурацетам	100	3–5	Не метаболизируется в организме	40% выводится с мочой, 60% — с желчью и потом
Производные диметиламиноэтанола (предшественники ацетилхолина)				
Деанола ацеглумат	95	24	–	Через почки
Группа производных пиридоксина				
Пиритинол	55	2.5	2-метил-3-гидрокси-4-гидроксиметил-5-матилмеркаптометилпиридин; 2-метил-3-гидрокси-4-гидроксиметил-5-метилсульфинилметилпиридин	Экскретируется преимущественно почками в виде метаболитов, 5% выделяется с фекалиями
Пиридоксин+треонин	Нет данных	Нет данных	L-треонин, пиридоксин	Нет данных
Активаторы метаболизма мозга				
Ацетилкарнитин	86	4	Не метаболизируется в организме	Выводится почками
Левокарнитин	85	3–4	Не метаболизируется в организме	Выводится почками преимущественно в виде ацильных эфиров (более 80% за 24 ч)

Таблица 11.2. Продолжение

Название препарата	Биодоступность, %	$T_{1/2}$, ч	Активные метаболиты	Путь элиминации
Группа производных и аналогов ГАМК				
Никотиноил гамма-аминомасляная кислота	50–80	0,51	Практически не метаболизируется	Через почки
Аминофенилмасляная кислота	70–80		Метаболиты фармакологически не активны	Около 5% выводится с почками, частично с желчью
Гопантеновая кислота	80	24	Не метаболизируется	70% выводится с мочой, около 30% с калом
D, L-Гопантеновая кислота	70–80	Нет данных	Не метаболизируется и выводится в неизмененном виде в течение 48 ч	Около 70% с мочой, около 30% с калом
Группа цереброваскулярных средств				
Гинкго двулопастного листьев экстракт	80	4,5	Нет данных	Нет данных
Группа нейропептидов и их аналогов				
Метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролин	60–70	12	Нет данных	При попадании в кровь — через почки
Группа аминокислот				
Глицин	60	Нет данных	Нет данных	Через печень
Группа полипептидов и органических композитов				
Полипептиды коры головного мозга скота	Состав полипептидов коры головного мозга скота, действующее вещество которого — комплекс полипептидных фракций, не позволяет провести обычный фармакокинетический анализ отдельных компонентов			
Церебролизин	Сложный состав церебролизина, активная фракция которого состоит из сбалансированной и стабильной смесей биологически активных олигопептидов, обладающих суммарным полифункциональным действием, не позволяет провести обычный фармакокинетический анализ отдельных компонентов			
Группа корректоров нарушений мозгового кровообращения				
Ницерголин	60	Препарата — 2,5 ч; MDL — 12–17 ч; 1-MMDL — 2–4 ч	90% препарата метаболизируется путем гидролиза, деметилирования и глюкуронизации до 1,6-диметил-8-бета-оксиметил-10-альфа-метоксиэрголина (1-MMDL), 1-гидроксиметил-6-метил-8-бета-оксиметил-10-альфа-метоксиэрголина (1-OHMMDL) и 6-метил-бета-оксиметил-10-альфа-метоксиэрголина (MDL — основной активный метаболит)	Почками выводится 70–80% препарата и метаболитов в течение 70–100 ч после приема

Таблица 11.2. Окончание

Название препарата	Биодоступность, %	$T_{1/2}$, ч	Активные метаболиты	Путь элиминации
Винпоцетин	50–70	4,8–5	Главный метаболит — аповинкаминовая кислота (обладает некоторой фармакологической активностью)	Через почки
Ксантинола никотинат	60	Нет данных	Нет данных	Через почки
Циннаризин	70	5	Метаболизируется без образования активных метаболитов	Через почки
Нафтидрофурил	80	1	Нет данных	$^1/_3$ метаболитов выводится с мочой, $^2/_3$ — с фекалиями
Циннаризин	80	4	Нет данных	
Ингибиторы холинэстеразы				
Ипидакрин	55	Около 40 мин	Нет данных	Через почки (в основном путем канальцевой секреции $^1/_3$ — путем клубочковой фильтрации), а также через желудочно-кишечный тракт (ЖКТ)
Группа антигипоксантов и антиоксидантов				
Этилметилгидроксипиридина сукцинат	60	5	Глюкурон-конъюгированный метаболит	Через почки
Группа психостимуляторов				
Сульбутиамин	60	5	Нет данных	Через почки
Общетонизирующие средства и адаптогены				
Мелатонин	90	0,5	В печени происходят гидроксилирование и конъюгация с сульфатом и глюкуронидом с образованием 6-сульфатоксимелатонина	Через почки в виде метаболитов, 10% — в неизмененном виде

Элиминация мемантина протекает в две фазы: в первой фазе период полуэлиминации ($T_{1/2}$) составляет 4–9 ч, во второй — 40–65 ч.

Не метаболизируются в организме пирацетам, гопантеновая кислота, никотиноил гамма-аминомасляная кислота, N-карбамоилметил-4-фенил-2-пирролидон.

Главный метаболит винпоцетина — аповинкаминовая кислота, обладающая некоторой фармакологической активностью.

Холина альфосцерат расщепляется на холин и глицерофосфат; холин используется для синтеза ацетилхолина, а глицерофосфат — для синтеза фосфатидилхолина нейрональных мембран.

Ноопепт♠ частично сохраняется в неизмененном виде, частично метаболизируется с образованием фенилуксусной кислоты, фенилацетилпролина и циклопролилглицина.

Метаболиты аминофенилмасляной кислоты, глицина фармакологически не активны.

Терапевтическое действие метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролина при однократном

введении продолжается 20–24 ч, что связано с его последовательной деградацией, при которой часть эффектов нейропептида сохраняется у его фрагментов.

Ноотропы проникают через ГЭБ. Через плацентарный барьер проникает пиритинол, гопантеновая кислота, винпоцетин.

Большинство ноотропов выводятся из организма через почки и кишечник. 85% холина альфосцерата экскретируется легкими в виде диоксида углерода, а часть N-карбамоилметил-4-фенил-2-пирролидона — с потом.

Место в терапии

Показания к назначению ноотропов:

- заболевания ЦНС, сопровождающиеся снижением интеллекта и нарушениями памяти;
- головокружение;
- снижение концентрации внимания;
- эмоциональная лабильность;
- лечение инсульта;
- деменция вследствие нарушения мозгового кровообращения;
- болезнь Альцгеймера;
- коматозные состояния сосудистого, травматического или токсического генеза;
- депрессивные состояния;
- психоорганический синдром (астенический вариант);
- купирование абстинентного синдрома и делириозных состояний при алкоголизме, наркомании;
- невротические состояния с преобладанием астении;
- серповидно-клеточная анемия (в составе комбинированной терапии);
- кортикальная миоклония.

Показания к назначению ноотропов в детской практике:

- задержка психического и речевого развития;
- умственная отсталость;
- последствия перинатального поражения ЦНС;
- детский церебральный паралич;
- синдром дефицита внимания;
- нарушения обучаемости у детей, не связанные с социально-педагогической запущенностью (в составе комбинированной терапии).

Некоторые препараты из данной группы используют:

- для коррекции нейролептического синдрома: деанола ацеглумат, пиритинол, гопантеновая кислота;
- для коррекции нарушений сна: глицин, аминофенилмасляная кислота, кальция гамма-гидроксибутират*;
- при лечении мигрени: никотиноил гамма-аминомасляная кислота, пиритинол, метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролин;
- при лечении головокружения: пирацетам, аминофенилмасляная кислота, гинкго двулопастного листьев экстракт;
- для профилактики укачивания: аминофенилмасляная кислота, ГАМК;
- в комплексной терапии демиелинизирующих заболеваний: ипидакрин.

D, L-гопантеновая кислота — сравнительно новое ЛС, предшественник которого — оригинальный отечественный препарат гопантеновая кислота, уже многие годы с успехом применяющийся в медицинской практике. D, L-гопантеновая кислота по химической структуре представляет собой рацемат — смесь равных количеств кальциевой соли D(+)-пантоил-ГАМК и ее L-изомера. На основе первоначальных теоретических предпосылок и последующих исследований установлено, что данные изомеры дополняют действие друг друга и тем самым способствуют повышению терапевтической эффективности. В частности клиническое исследование, проведенное в ФГУ «Государственный научный центр социальной и судебной психиатрии им. В.П. Сербского» и НИИ психиатрии, показало отчетливую эффективность и безопасность D, L-гопантеновой кислоты у больных с когнитивными расстройствами и астеноневротической симптоматикой, как в результате органических заболеваний головного мозга разного генеза, так и в структуре невротических расстройств (Канаева Л.С., Вазагаева Т.И., Ястребова В.В., 2009).

Левокарнитин применяют в составе комплексной терапии в остром (острая гипоксия мозга, ишемический инсульт,

транзиторная ишемическая атака), подостром и восстановительном периодах нарушении мозгового кровообращения, при дисциркуляторной энцефалопатии, неврогенной анорексии, физическом истощении и различных травматических и токсических поражениях головного мозга (Камчатнов П.Р., 2012).

Клинические исследования показывают, что терапия ацетилкарнитином эффективна при:

- **деменциях различного генеза**, с уменьшением симптомов дистимии и депрессии у пожилых людей и депрессивных состояний при деменции;
- **синдроме Дауна** — действие препарата при этой патологии, как и при болезни Альцгеймера, вероятно, связано с его прямой и косвенной холиномиметической активностью;
- **когнитивных нарушениях**, вызванных старением;
- **неврогенных болях** у пациентов с ВИЧ-ассоциированными невропатиями и диабетической полиневропатией;
- **абстиненции** — введение ацетилкарнитина в эксперименте значительно снижало тремор при синдроме абстиненции, что подтверждает возможность использования препарата в лечении алкогольной зависимости.

Проведенное зарубежное клиническое и экспериментальное исследование показало, что ацетилкарнитин можно рассматривать также в качестве перспективного препарата для применения в наркологической практике в комплексной терапии купирования опийного абстинентного синдрома.

При синдроме дефицита внимания/гиперактивности авторами пилотных исследований отмечено, что положительный эффект ацетилкарнитина обнаруживался не при всех вариантах гиперкинетических расстройств, и необходимы дальнейшие исследования для решения вопроса о перспективности применения препарата в лечении этого вида расстройств.

К ноотропам с уровнем доказательности С относят прамирацетам*, фонтурацетам, дезнола ацеглумат, церебролизин, циннаризин, пиритинол; к категории D — пирацетам, полипептиды коры полушарного мозга скота, ксантинола никотинат, мелатонин, лецитин*, гамма-аминомасляную кислоту, аминофенилмасляную кислоту, гинкго двулопастного листьев экстракт, метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролин, сульбутиамин, этилметилгидроксипиридина сукцинат и ипидакрин.

Используемые дозы ноотропов представлены в **табл. 11.3**.

Переносимость и побочные эффекты

В клинической практике ноотропы крайне редко вызывают какие-либо побочные эффекты. Для ноотропов также характерны низкая токсичность и отсутствие выраженных побочных эффектов даже в субтоксических дозах (за исключением некоторых холинергических препаратов). Однако при передозировке, несмотря на низкую токсичность, могут проявляться такие симптомы, как нарушение сна, колебания артериального давления (АД), раздражительность, тревога, головная боль, тошнота, оживление психопатологической симптоматики. Эти проявления быстро исчезают при уменьшении дозировки. При появлении побочных эффектов следует сменить препарат на ноотроп другого класса.

Нарушения сна наиболее характерны для пирацетама, пиритинола, циннаризина, гамма-аминомасляной кислоты, аминофенилмасляной кислоты, этилметилгидроксипиридина сукцината (главным образом при использовании высоких доз).

Головная боль — побочный эффект приема N-карбамоилметил-4-фенил-2-пирролидона, гинкго двулопастного листьев экстракта, циннаризина, никотинил гамма-аминомасляной кислоты, кальцитонина + этамивана, этофиллина.

Головокружение встречается при приеме пирацетама, пиритинола, никотинил гамма-аминомасляной кислоты, мемантина.

Необходима особая осторожность при решении вопроса о назначении пирацетама

Таблица 11.3. Используемые дозы ноотропов

Название препарата	Начальная доза	Диапазон используемых доз
Группа производных пирролидона		
Пирацетам	1,2–2,4 г/сут	30–320 мг/кг
Прамирацетам*	0,6 г/сут	0,6–1,2 г/сут
Фонтурацетам	0,1 г/сут	0,1–0,75 г/сут
Группа производных пиридоксина		
Пиритинол	0,2 г/сут	0,2–0,6 г/сут
Активаторы метаболизма мозга		
Ацетилкарнитин	0,295–1,580 г/сут (1–4 капс. в сут)	1,770–3,540 г/сут (6–12 капс. в сут)
Левокарнитин	0,3 г/сут	0,5–2,0 г/сут
Группа производных и аналогов ГАМК		
Гамма-аминомасляная кислота	1 г	1–3 г
Никотиноил гамма-аминомасляная кислота	0,06 г	0,06–0,15 г
Аминофенилмасляная кислота	0,25 г	0,25–2,5 г
Гопантеновая кислота	0,2 г	0,2–2,4 г
Нейробутал*	0,75 г	0,75–4,0 г
D, L-гопантеновая кислота	0,2–0,8 г	2,4 г
Группа цереброваскулярных средств		
Гинкго двулопастного листьев экстракт	0,12 г	0,12–0,24 г
Группа нейропептидов и их аналогов		
Метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролин	0,0005 г	0,0005–0,005 г
Группа аминокислот		
Глицин	0,1 г	0,1–0,15 г
Группа полипептидов и органических композитов		
Полипептиды коры головного мозга скота	0,01 г	0,01 г
Церебролизин	0,6 г	0,6 г
Группа корректоров нарушений мозгового кровообращения		
Ницерголин	0,015 г	0,015–0,03 г
Винпоцетин	0,015 г	0,015–0,03 г
Циннаризин	0,075 г	0,075–0,15 г
Ингибиторы холинэстеразы		
Ипидакрин	0,01–0,02 г	0,01–0,2 г
Группа общетонизирующих средств и адаптогенов		
Ацетиламиноянтарная кислота	0,75 г	0,75 г
Женьшень	0,1 г	0,1–1,0 г
Мелатонин	0,001 г	0,001–0,005 г
Лецитин*	0,9 г	0,9–2,1 г
Группа психостимуляторов		
Сульбутиамин	0,4	0,4–0,6 г

пациентам при тяжелых заболеваниях сердечно-сосудистой системы с выраженной артериальной гипотензией. Колебания АД (в первые дни лечения, связаны с вазоактивными свойствами ГАМК) возможны при приеме гамма-аминомасляной кислоты. Винпоцетин может вызывать временное снижение АД в связи с вазодилатацией и барорефлекторной тахикардией. Гексобендин+этамиван+этофиллин может вызывать выраженное снижение АД, тахикардию, неприятные ощущения

...ности сердца, гиперемию лица. У больных пожилого возраста при приеме пирацетама изредка возможно обострение коронарной недостаточности.

Одним из побочных эффектов пиритинола (пиридинола*, пиритинола) — лейкопения.

Ноотропы характеризуются редкостью побочных эффектов со стороны ЖКТ. При применении холина альфосцерата, гамма-аминомасляной кислоты, пирацетама изредка отмечается тошнота; при приеме цинаризина, пиритинола — холестатическая желтуха, повышение уровня трансаминаз.

Повышение температуры тела (пирогенная реакция) наблюдается при использовании церебролизина и гамма-аминомасляной кислоты.

Ингибиторы холинэстеразы. Согласно результатам клинических исследований, терапия ипидакрином не сопровождается возникновением серьезных осложнений и побочных эффектов; также не отмечено существенной отрицательной динамики лабораторных данных и ЭКГ-показателей. В отечественных исследованиях было установлено отсутствие гепатотоксического действия препарата при применении его в дозе 60–80 мг/сут. По данным некоторых работ, на фоне приема ипидакрина возможно возникновение побочных явлений в виде тошноты, изжоги, болевых ощущений в эпигастральной области, головокружения. Следует заметить, что диспептические расстройства, обусловленные чрезмерной холинергической активацией, — одни из наиболее частых побочных явлений при использовании не только ипидакрина, но и других ингибиторов ацетилхолинэстеразы. Эти побочные явления, так же, как и при использовании других ингибиторов ацетилхолинэстеразы, носят дозозависимый характер, и нередко после кратковременной отмены препарата его повторное назначение переносится хорошо. Считается, что применение ***ипидакрина*** требует контроля за частотой сердечных сокращений в связи с его способностью вызывать брадикардию. При назначении ипидакрина следует учитывать и то, что при наличии депрессии ингибиторы ...ацетилхолинэстеразы могут усугубить ее проявления.

При применении левокарнитина возможны аллергические реакции, мышечная слабость (у пациентов с уремией). При быстром введении препарата (80 кап./мин и более) возможно возникновение болей по ходу вены, проходящих вену, при снижении скорости введения. Глюкокортикостероиды способствуют накоплению препарата в тканях (кроме печени), другие анаболики усиливают эффект.

Побочные действия ацетилкарнитина — аллергические реакции; тошнота, изжога.

Противопоказания

Абсолютные противопоказания для назначения ноотропов — индивидуальная непереносимость, тяжелая почечная, печеночная недостаточность.

Относительные противопоказания, связанные с побочными эффектами ноотропов, — состояния психомоторного возбуждения (маниакального, гебефренного, кататонического, галлюцинаторно-параноидного, психопатического).

Предостережения

Необходима особая осторожность при решении вопроса о назначении ноотропных препаратов пациентам с повышенной судорожной готовностью, а также при тяжелых заболеваниях сердечно-сосудистой системы с выраженной артериальной гипотензией. При применении препаратов со стимулирующей активностью возможны транзиторные явления гиперстимуляции в виде тревожности, раздражительности, нарушений сна.

Взаимодействия

Профилактика, коррекция, учет противопоказаний и неблагоприятных лекарственных взаимодействий имеют большое значение для повышения безопасности фармакотерапии.

Эффективность **антидепрессантов** повышают пирацетам, N-карбамоилметил-4-фенил-2-пирролидон, церебролизин, в том числе при применении с ингибиторами моноаминооксидазы (МАО). В данных случаях рекомендуется снизить дозу антидепрессанта. Глицин снижает токсичность антидепрессантов.

Гамма-аминомасляная кислота, аминофенилмасляная кислота, глицин усиливают действие **снотворных препаратов**.

N-карбамоилметил-4-фенил-2-пирролидон, прамирацетам* и гопантеновая кислота усиливают эффекты препаратов, **стимулирующих ЦНС**.

Никотиноил гамма-аминомасляная кислота и циннаризин уменьшают угнетающее влияние на ЦНС **препаратов, содержащих** этанол.

Гамма-аминомасляная кислота, гопантеновая кислота усиливают действие **противосудорожных средств**. Глицин снижает токсичность данных препаратов.

Аддитивный эффект торможения ЦНС отмечается при совместном применении нейролептиков с глицином, аминофенилмасляной кислотой, мемантином.

Аминофенилмасляная кислота усиливает эффект **противопаркинсонических средств**.

Увеличение действия леводопы отмечается при приеме с цитиколином, мемантином.

Необходима осторожность при комбинации галантамина и гинкго двулопастного листьев экстракта с **нестероидными противовоспалительными средствами** (НПВС).

Стандартизированные экстракты реликтового голосеменного растения гинкго двулопастного листьев экстракт и винпоцетин могут вызывать геморрагии, что требует осторожности при их совместном применении с различными **антитромботическими средствами** (антиагрегантами, антикоагулянтами, фибринолитиками). Также необходимо учитывать способность гексобендина + этамивана + этофиллина усиливать антиагрегантное действие ацетилсалициловой кислоты.

Гамма-аминомасляная кислота потенцирует эффект **бензодиазепинов**.

Мемантин, никотиноил гамма-аминомасляная кислота, гопантеновая кислота усиливает действие **барбитуратов**.

Винпоцетин усиливает действие **гипотензивных средств**.

D, L-гопантеновая кислота пролонгирует действие **барбитуратов**, усиливает эффекты **противосудорожных средств**, предотвращает побочные явления фенобарбитала, карбамазепина, **нейролептиков**, потенцирует действие **местных анестетиков** (прокаина). Эффект препарата усиливается при сочетании с глицином, этидроновой кислотой.

Ингибиторы холинэстеразы усиливают седативный эффект в комбинации со **средствами, угнетающими ЦНС**. Их действие и побочные эффекты возрастают при совместном назначении с **м-холиномиметическими средствами**. У больных с миастенией увеличивается риск развития холинергического криза при применении ипидакрина одновременно с другими **холинергическими средствами**. Кроме того, возрастает риск развития брадикардии, если до начала лечения применялись β-адреноблокаторы. Ингибиторы холинэстеразы ослабляют угнетающее действие на нервно-мышечную передачу и проведение возбуждения по периферическим нервам местных анестетиков, аминогликозидов, калия хлорида. Алкоголь усиливает побочные эффекты ингибиторов холинэстеразы.

При использовании ацетилкарнитина случаи лекарственного взаимодействия не отмечены.

Список литературы

1. *Аведисова А.С., Ахапкин Р.В., Ахапкина В.И. и соавт. Анализ зарубежных исследований ноотропных препаратов (на примере пирацетама) // Российский психиатрический журнал. — 2001. — № 1. — С. 57–63.*
2. *Аведисова А.С. Новый отечественный ноотроп Нооклерин в терапии астении и других заболеваний // Фарматека. — 2005. — № 6. — С. 51–54.*

3. Александровский Ю.А. Лекарственные средства для лечения и коррекции психических нарушений // Новая аптека. – 2004. – № 9. – С. 18–23.
4. Александровский Ю.А., Авдисова А.С. и др. Применение препарата Нооклерин в качестве антиастенического средства у больных с функциональной астенией // Психотерапия и психофармакотерапия. – 2003. – Т. 5. – № 4. – С. 3–6.
5. Ахапкина В.П., Федин А.И., Авдисова А.С. и др. Эффективность фенотропила для лечения астении и хронической усталости // Нервные болезни. – 2004. – № 3. – С. 28–32.
6. Батышева Т.Т., Костенко Е.В., Бойко А.Н. Комплексное лечение невропатии лицевого нерва с применением нейромидина и антиоксидантной терапии // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2004. – Т. 6. – № 4. – С. 199–202.
7. Беленичев И.Ф., Середа Д.А. и др. Современные ноотропные препараты: классификация, механизм действия, перспективы применения // Запорожский медицинский журнал. – 2010. – Т. 12. – № 5. – С. 122–126.
8. Бородин В.И., Джинчарадзе Е.В. Гопантеновая кислота в гериатрии и геронтопсихиатрии // Consilium Medicum. – 2006. – Т. 8. – № 12. – С. 79–82.
9. Бородин В.И., Куликова Т.Ю. и др. Новые возможности ноотропной терапии астенических расстройств // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2006. – Т. 8. – № 6. – Электронный ресурс: http://old.consilium-medicum.com/media/psycho/06_06/27.shtml.
10. Блохин А.Б. Кавинтон – достигнутый успех и перспективы применения // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2001. – Т. 3. – № 3. – Электронный ресурс: http://old.consilium-medicum.com/media/psycho/01_03/103.shtml.
11. Букатина Е.Е., Григорьева И.В., Сокольчик Е.И. Эффективность амиридина при сенильной деменции альцгеймеровского типа // Журнал невропатологии и психиатрии. – 1991. – Т. 91. – № 9.
12. Вериго Н.Н. Применение ноотропов у больных резидуальной шизофрении // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2003. – Т. 5. – № 3. – С. 108–111.
13. Воробьева О.В. Ноотропные препараты – новые возможности известных лекарств // Consilium Medicum. Ревматология и Неврология. – 2008. – Т. 10. – № 2. – С. 7–11.
14. Воронина Т.А. Гипоксия и память. Особенности эффектов и применения ноотропных препаратов // Вестник РАМН. – 2000. – № 9. – С. 27–34.
15. Воронина Т.А., Середенин С.Б. Ноотропные препараты, достижения и новые проблемы // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 1998. – № 4. – С. 3–9.
16. Воронина Т.А. Перспективы применения препаратов с ноотропным, нейропротекторным действием // Фундаментальные проблемы реаниматологии (избранные лекции и обзоры) / Под ред. В.В. Мороз. – М.: Ин-т реаниматологии РАМН, 2005. – Т. 4. – С. 84–113.
17. Гаврилова С.И. Фармакотерапия болезни Альцгеймера. – М.: Пульс, 2003. – 319 с.
18. Гаврилова С.И. Болезнь Альцгеймера: новые терапевтические возможности // Consilium Medicum. – 2004. – Т. 6. – № 2. – С. 142–149.
19. Гаврилова С.И., Калын Я.Б., Колыхалов И.В., Рощина И.Ф., Селезнева Н.Д. Ацетил-L-карнитин (карницетин) в лечении начальных стадий болезни Альцгеймера и сосудистой деменции // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011. – Т. 111. – № 9. – С. 16–22.
20. Государственный реестр лекарственных средств. Электронная версия: http://grls.rosminzdrav.ru.
21. Захаров В.В. Нарушения памяти у пожилых // Русск. мед. журн. – 2003. – Т. 11. – № 10. – С. 598–601.
22. Звонарева Е.В. Фенотропил в терапии когнитивных расстройств у подростков с астеническим синдромом // Нервные болезни. – 2006. – № 2. – С. 27–28.
23. Калинин В.В. Отечественный препарат кортексин в терапии органических поражений головного мозга // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2008. – Т. 10. – № 4. – С. 32–35.

Камчатнов П.Р. Применение карнитина (элькар) в клинической практике. — Москва, 2012. — 24 с.
Манаева Л.С., Вазагаева Т.И., Ястребова В.В. Перспективы применения препарата Пантогам актив у больных с астеническими расстройствами // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2009. — Т. 11. — №6. — С. 34–39.
Копелевич В.М. Применение ацетил-L-карнитина (карницетин) в клинической практике. Метод. пособие. — М., 2010–28 с.
Краснов В.Н., Музыченко А.П. и др. Новый нейрометаболический церебропротектор идебенон: перспективы применения в психиатрии // Социальная и клиническая психиатрия. — 2000. — №1. — С. 61–63.
Кукес В.Г. Клиническая фармакология. Изд. 2-е. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 1999. — 528 с.
Левин О.С. Диагностика и лечение умеренно выраженных когнитивных нарушений в пожилом возрасте // Журнал неврологии и психиатрии. — 2006. — №8. — С. 42–49.
Медведев В.Э. Мексидол в психиатрической практике // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2010. — №4. — С. 18–21.
Регистр лекарственных средств России. Электронная версия: http://www.rlsnet.ru.
Сергеев И.И. Психофармакотерапия невротических расстройств // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2003. — Т. 5. — №6. — С. 25–28.
Aantaa E et al. The effect of piracetam upon the late symptoms of patients with head injuries // J.Int. Med. Res. — 1975. — №3. — P. 352–355.
Arnold E., Amato A., Bozzolo H. Acetyl-L-Carnitine (ALC) in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Multi-Site, Placebo-Controlled Pilot Trial // Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology. — 2007. — December 1–17 (6). — P.791–802.
Bella R., Biondi R., Raffaele R., Pennisi G. Effect of acetyl-L-carnitine on geriatric patients suffering from dysthymic disorders // Int.J. Clin. Pharmacol. Res. — 1990. — №10. — P. 355–60.
De Deyn P.P., Reuck L.D., Deberdt W. Treatment of acute ischemic stroke with piracetam members of the piracetam in Acute Study (PASS) Group // Stroke. — 1997. — Vol. 28. — №12. — P. 2347–2352.
De Falco F.A., D'Angelo E., Grimaldi G.et al. Effect of the chronic treatment with L-acetylcarnitine in Down's syndrome // Clin. Ter. — 1994. — Feb. — №144 (2). — P. 123–7.
Dziak L.A., Golik V.A., Miziakina E.V. Experience in the application of pramistar, a new nootropic preparation, in the treatment of memory disorders in patients with cerebro-vascular pathology // LikSprava. — 2003. — Dec. — №8. — P. 67–72.
Fischhof P.K., Saletu B., Ruther E. et al. Therapeutic efficacy of pyritinol in patients with senile dementia of the Alzheimer type and multi-infarct dementia // Neuropsychobiology. — 1992. — Vol. 26. — №1l–2. — P. 65–70.
Garzya G, Corallo D, Fiore A. et al. Evaluation of the effects of L-acetylcarnitine on senile patients suffering from depression. — Drugs Exp. Clin. Res. — 1990. — №16. — P. 101–6.
Israel L., Melac M., Milinkevich D., Dubos G. Drug therapy and memory training pro-grams: A double-blind randomized trial of general practice patients with age-associated memory impairment // International Psychogeriatrics. — 1994. — №6. — P. 155–170.
Janiri L., Martinotti G, Tonioni F, Acetyl-l-Carnitine in the Management of Pain During Methadone Withdrawal Syndrome // Clin. Neuropharmacol. — 2008. — Oct 23.
Knezevic S., Mubrin Z., Spilich G. et al. Long term treatment of SDAT patients with pyritinol // In: Alzheimer's Disease. Epidemiology, Neuropathology, Neurochemistry and Clinics / K. Maurer et al. (eds.). — Wien, New York: Springer-Verlag, 1990. — P. 565–574.
Knopman D.S. Current treatment of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease // Curr. Neurol Nerosci. Rep. — 2006. — Vol. 6. — №5. — P. 365–371.

45. Ladurner G. et al. The MCA Stroke Trial. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of Cerebrolysin in patients with ischemic stroke. Neuroprotection in ischemic stroke. 26-th International Stroke Conference. AHA. 2001 // Stroke. — 2001. — № 32. — P. 323–347.
46. Mangano N.G., Clementi G., Costantino G., Calvani M., Matera M. Drugs Effect of acetyl-L-carnitine on ethanol consumption and alcohol abstinence syndrome in rats // Exp. Clin. Res. — 2000. — № 26 (1). — P. 7–12.
47. Passeri M, Cucinotta D, Bonati P.A. et al. Acetyl-L-carnitine in the treatment of mildly demented elderly patients // Int.J. Clin. Pharmacol. Res. — 1990. — № 10. — P. 75–9.
48. Salvioli G, Neri M. L-acetylcarnitine treatment of mental decline in the elderly // Drugs Exp. Clin. Res. — 1994–20:169–76.
49. Sima A.A. Acetyl-L-carnitine in diabetic polyneuropathy: experimental and clinical data // CNS Drugs. — 2007–21. — Suppl 1. — P. 13–23.
50. Szalma I., Kiss A., Kardos L. et al. Piracetam prevents cognitive decline in coronary artery bypass: a randomized trial versus placebo // Ann. Thorac. Surg. — 2006. Oct. — Vol. 82. — № 4. — P. 1430–1435.
51. Tempesta E., Casella L., Pirrongelli C. et al. L-acetylcarnitine in depressed elderly subjects. A cross-over study vs placebo // Drugs Exp. Clin. Res. — 1987. — № 13. — P. 417–23.
52. Winblad B. Piracetam: a review of pharmacological properties and clinical uses // CNS Drug Reviews. — 2005. — № 11. — P. 169–182.
53. Zvejniece L., Svalbe B., Veinberg G. Investigation into stereoselectivepharmaco-logical activity of phenotropil // Basic Clin. Pharmacol. Toxicol. — 2011. — Vol. 109. — № 5. — P. 407–412.

Глава 12. Средства для лечения болезни Альцгеймера

Указатель описаний ЛС

Холинергические средства (центральные холиномиметики)

Основные направления в разработке фармакотерапии болезни Альцгеймера (БА) традиционно основывались на доказательствах холинергической недостаточности, развивающейся в связи с прогрессирующей дегенерацией холинергических нейронов уже на ранних этапах развития БА. Доказано, что дефицит нейромедиатора ацетилхолина лежит в основе проявлений когнитивной недостаточности и последующего формирования тотальной деменции. На основе этих данных были разработаны предпосылки **холинергического направления терапии БА**. Выраженность холинергических нарушений коррелирует со степенью деменции, гибелью нейронов, а также с числом сенильных бляшек и нейрофибриллярных клубков — основных морфологических признаков БА. При БА утрачивается от 30 до 95% холинергических нейронов, особенно в коре и гиппокампе. В настоящее время для преодоления холинергической недостаточности используют главным образом ингибиторы ацетилхолинэстеразы (ИХЭ). Наибольшую распространенность в последнее время приобрели ИХЭ II поколения: ривастигмин, галантамин и ***донепезил***, способные проникать через гематоэнцефалический барьер в условиях парентерального введения. Связываясь с ацетилхолинэстеразой (АХЭ), блокируя ее активность, ИХЭ замедляют разрушение ацетилхолина и тем самым усиливают холинергическую передачу в гиппокампе и коре головного мозга, облегчают когнитивные процессы, нарушенные вследствие нейродегенеративного процесса, повреждающего в первую очередь и в наиболее выраженной степени холинергические нейроны и синапсы. Терапевтические эффекты этих препаратов, так же как и безопасность их применения у больных с мягкой/умеренной деменцией, обусловленной БА, были убедительно показаны в многочисленных отечественных и зарубежных клинических исследованиях. Существуют также ограниченные доказательства эффективности ИХЭ I поколения — ипидакрина.

Общие правила проведения холинергической терапии следующие:

- необходимость титрования дозы ИХЭ для определения максимально переносимой дозы, так как у данной группы препаратов выявлены дозозависимые эффекты;
- в случае непереносимости начальной дозы ИХЭ замена на другой препарат этой группы или на глутаматергическую терапию;
- одновременное применение только одного из ИХЭ с доказанной клинической эффективностью: ривастигмина, донепезила, галантамина или ипидакрина;
- длительность курсового лечения не менее 3 мес, при достижении значимого эффекта — продление курса терапии до 6 мес (на этапе мягкой деменции) или до тех пор, пока сохраняется терапевтический эффект (на этапе умеренной и умеренно-тяжелой деменции);
- применение ИХЭ на стадии тяжелой деменции нецелесообразно.

При явном нарастании когнитивного и функционального дефицита, появлении или усилении поведенческих расстройств, несмотря на лечение ИХЭ, могут быть рекомендованы следующие действия:

- перевод на другой ИХЭ;
- назначение вместо него или одновременно с ним препарата с иным механизмом действия (например, мемантина).

В ряде случаев неэффективность ИХЭ является только кажущейся — пробная отмена ИХЭ у этих пациентов приводит к быстрому ухудшению состояния. Следует исключить резкую отмену, особенно при использовании высоких терапевтических доз, поскольку это может привести к быстрому ухудшению когнитивных функций и даже к развитию амнестической спутанности.

Фармакокинетика

Фармакокинетика представлена в **табл. 12.1**.

Применяемые в клинической практике ИХЭ имеют определенные различия в механизме действия. Если донепезил является чистым ИХЭ, то ривастигмин блокирует как АХЭ, так и бутирилхолинэстеразу. Галантамин, помимо блокады АХЭ, аллостерически модулирует Н-холинорецепторы, повышая их чувствительность к лиганду. Ипидакрин наряду с блокированием АХЭ модулирует калиевые каналы и приводит тем самым к усилению высвобождения ацетилхолина из пресинаптической мембраны. С блокадой калиевых каналов связано улучшение проведения нервных импульсов

Таблица 12.1. Основные фармакокинетические параметры

Лекарственные средства	Всасывание	T_{max}	$T_{1/2}$	Связь с белками, %	Экскреция	
					путь внедрения	% в неизмененном виде
Ипидакрин	Из ЖКТ	1 ч	40 мин	40–55	Почки	3,7
Ривастигмин	Из ЖКТ, биодоступность ~36%	1 ч	1,4 ч	~40	Почки	—
Галантамин ретард капсулы*	Из ЖКТ, биодоступность ~88,5%	1,2 ч	7–8 ч	—	Почки	18–22
Донепезил	Из ЖКТ, биодоступность 100%	3–4 ч	~70 ч	95	Почки (в основном)	17
Ривастигмин — пластырь, трансдермальная терапевтическая система (ТТС)	Трансдермально	10–16 ч	3–4 ч	~40	Почки	—

T_{max} — время достижения максимальной концентрации; $T_{1/2}$ — период полувыведения; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт.

как в центральной, так и в периферической нервной системе.

Хотя в среднем (у больших групп пациентов) эффективность различных ИХЭ примерно одинакова, индивидуальный терапевтический ответ может различаться: у отдельных пациентов тот или иной препарат может оказывать более выраженный и продолжительный эффект или лучше переноситься, нежели другие препараты этой группы. Поэтому в случае недостаточной эффективности или плохой переносимости рекомендуется смена одного ИХЭ на другой.

Всасывание

Препараты из группы центральных холиномиметиков (ИХЭ) различаются в зависимости от способа введения — перорального (галантамин, донепезил, ривастигмин — капсулы) или трансдермального (ривастигмин — ТТС). Трансдермальный способ введения в виде ТТС имеет определенные преимущества перед пероральными формами препаратов. В частности, имеются различия в характере всасывания: абсорбция ривастигмина из ТТС происходит медленно, максимальная концентрация достигается через 10–16 ч. После ее достижения концентрация снижается медленно в течение оставшегося периода применения ТТС (1 раз в сутки). После замены использованной ТТС на новую концентрация ривастигмина медленно (в среднем в течение 40 мин) снижается, пока абсорбция действующего вещества из вновь наклеенной ТТС не начинает преобладать над его выведением, благодаря чему достигается равновесная концентрация в плазме. Самая низкая концентрация при применении ТТС с ривастигмином составляет приблизительно 50% максимальной в противоположность пероральному приему, при котором между приемами очередной дозы концентрация в плазме равна нулю.

Метаболизм

Метаболизм препаратов из группы центральных холиномиметиков различается. Ривастигмин быстро и в значительной степени метаболизируется путем гидролиза холинэстеразой с образованием декарбамилированного метаболита (NAP 226–90), который обладает минимальной способностью ингибировать АХЭ (<10%). Основные изоферменты цитохрома P450 в минимальной степени вовлечены в метаболизм ривастигмина. При использовании ТТС наблюдается меньшая интенсивность метаболизма по сравнению с пероральным приемом в эквивалентной дозе. Образование меньшего количества метаболита NAP 226–90 обусловлено отсутствием пресистемного метаболизма.

Основными путями метаболизма галантамина являются N-окисление, N-деметилирование, O-деметилирование, глюкуронизация и эпимеризация. У людей с активным метаболизмом субстратов цитохрома 2D6 самым важным путем метаболизма является O-деметилирование.

Донепезил подвергается метаболизму в печени системой цитохрома P450. У пациентов с легкими и умеренными нарушениями функций печени возможна повышенная концентрация донепезила в плазме крови. При тяжелом поражении функций печени назначение препаратов этой группы противопоказано.

Экскреция

Выведение всех препаратов этой группы осуществляется в основном почками. В неизмененном виде выводится только небольшая часть действующих веществ ипидакрина, галантамина, донепезила. Ривастигмин выводится почками в виде метаболитов.

Фармакокинетика у пациентов пожилого возраста

В частности биодоступность ривастигмина у лиц пожилого возраста выше, чем у молодых. Однако изменения в биодоступности у пациентов с БА не установлены.

Выведение галантамина ослаблялось по мере снижения клиренса креатинина. Популяционное фармакокинетическое исследование показало, что у пациентов с БА и нарушением функций почек (при клиренсе креатинина менее 9 мл/мин) назначение галантамина противопоказано.

Место в терапии

Область применения центральных холиномиметиков — БА и сочетанная альцгеймеровско-сосудистая деменция. ИХЭ являются препаратами первого выбора при лечении мягкой и умеренной БА.

Из ИХЭ предпочтение следует отдавать препаратам нового поколения (донепезил, галантамин, ривастигмин) и в первую очередь — лекарственным формам с замедленным высвобождением и более равномерным поддержанием концентрации действующего вещества в плазме крови на протяжении суток, что позволяет избегать холинергических нежелательных эффектов, возникающих преимущественно на фоне пиков концентрации препарата в плазме крови.

Переносимость, побочные эффекты

В некоторых случаях, как правило, в периоде титрования доз применение ИХЭ может сопровождаться нежелательными явлениями: диспепсией, тошнотой, рвотой, абдоминальными болями, диареей, снижением массы тела, утомляемостью, бессонницей, мышечными судорогами, обморочными состояниями, брадикардией, синоатриальной и атриовентрикулярной блокадой, головной болью. При правильном режиме дозирования, медленном титровании доз, приеме препарата после еды эти нежелательные явления бывают легкими или умеренно выраженными.

Возможны также следующие нежелательные эффекты и осложнения: аллергические реакции: кожный зуд, сыпь; м-холиномиметические эффекты (бронхоспазм, брадикардия, гиперсаливация, диарея, анорексия, тошнота, рвота), желтуха, головокружение, атаксия, астения, анорексия, тревога, беспокойство, развитие экстрапирамидных расстройств или усиление их выраженности.

При применении ТТС с ривастигмином, помимо побочных эффектов, характерных для всей группы ИХЭ, возможны кожные реакции в месте наклеивания.

Противопоказания и предостережения

ИХЭ с осторожностью назначают при сопутствующей аритмии, синдроме слабости синусового узла, нарушении проводимости (синоатриальная блокада, атриовентрикулярная блокада), бронхиальной астме, обструктивных заболеваниях легких, язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки в анамнезе или предрасположенности к ним, а также пациентам с массой тела менее 50 кг. Следует соблюдать осторожность при назначении их больным, предрасположенным к обструкции мочевыводящих путей и судорожным состояниям, а также во время проведения наркоза или на фоне терапии нестероидными противовоспалительными средствами. Препараты этой группы не назначают в сочетании с холинолитиками, холиномиметиками, а также с другими блокаторами холинэстеразы.

Поскольку наиболее серьезные, хотя и редкие, побочные эффекты терапии ИХЭ связаны с развитием или усугублением нарушений сердечной проводимости и брадикардии, не следует назначать препараты этой группы при слабости синусового узла, блокаде атриовентрикулярного узла III и II степени, пока больному не будет установлен водитель ритма. Желательно (но необязательно) перед началом лечения выполнять электрокардиографию. Это необходимо делать в случаях наличия в анамнезе соответствующих нарушений, а также при указаниях при обследовании на головокружения, обмороки, нарушения ритма и брадикардию (ниже 50 в минуту) или при выявлении указанных симптомов у пациента.

При проведении лечения необходим тщательный контроль за пульсом пациента (особенно в периоде титрования дозы).

Противопоказаниями к приему ИХЭ являются также повышенная чувствительность или аллергическая реакция

ны препарат и тяжелые нарушения функции печени.

Взаимодействия

Специального изучения взаимодействия ТТС с ривастигмином и других лекарственных средств не проводилось.

Ривастигмин метаболизируется преимущественно путем гидролиза при участии эстераз. Метаболизм ривастигмина при участии основных изоферментов цитохрома Р450 происходит в минимальной степени. Таким образом, фармакокинетического взаимодействия ривастигмина с другими лекарственными средствами, метаболизирующимися с участием данных ферментов, не предвидится.

Ривастигмин

Ривастигмин является центрально избирательным псевдообратимым (медленно обратимым) ИХЭ карбаматного типа, имеющим двойное действие. Ривастигмин ингибирует как АХЭ, так и бутирилхолинэстеразу и обладает тропностью к областям головного мозга, в наибольшей степени вовлеченным в патологический процесс, — гиппокампу и коре больших полушарий. Специфичность воздействия ривастигмина предположительно объясняется преимущественной тропностью его к молекулярной форме АХЭ-G1. Препарат подвергается минимальному метаболизму цитохромом Р450 в печени и в основном метаболизируется ферментами-мишенями воздействия — АХЭ и бутирилхолинэстеразой.

Ривастигмин дает значительный клинический эффект, воздействуя на ключевые симптомы БА — улучшая когнитивное функционирование, повседневную деятельность и уменьшая поведенческие расстройства как при мягкой и умеренной стадии заболевания, так и при умеренно-тяжелой деменции. Установлены дозозависимые эффекты препарата в отношении когнитивных функций и общего функционирования, а также его преимущества при более длительном применении.

Ривастигмин (капсулы по 1,5, 3, 4,5 и 6 мг) назначают в дозах от 3 мг/сут (1,5 мг 2 раза в день) до 12 мг/сут (6 мг 2 раза в день). Лечение начинают с 1,5 мг 2 раза в день (утром и вечером). При хорошей переносимости ежемесячно доза препарата повышается на 3 мг/сут. Период титрования доз составляет 8 нед. При появлении нежелательных явлений при приеме 6, 9 или 12 мг/сут титрование дозы прекращается, и лечение проводят с применением предшествующей индивидуально переносимой для данного пациента дозы.

Ривастигмин-пластырь (ТТС) — 4,6 или 9,5 мг/сут. Лечение начинают с дозы 4,6 мг/сут, при хорошей переносимости через месяц назначают пластырь 9,5 мг/сут.

Донепезил

Донепезил — производное пиперидина, является высокоспецифичным обратимым центральным ИХЭ. Ввиду отсутствия гепатотоксичности применение препарата не требует проведения в процессе терапии исследований функций печени. Донепезил не взаимодействует с такими широко применяемыми препаратами, как фуросемид, дигоксин и сертралин.

Положительное влияние донепезила на когнитивные функции подтверждено в мультицентровых двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях, проводившихся на протяжении 24 нед более чем у 900 больных с мягкой и умеренной деменцией при БА, а также у больных с умеренно выраженной и тяжелой деменцией. Получены результаты позитивного влияния донепезила на повседневное функционирование у больных с умеренно выраженной БА.

Донепезил (таблетки по 5 и 10 мг) назначают в начальной дозе 5 мг 1 раз в день вечером (во время приема пищи). При хорошей переносимости через 30 дней дозу препарата повышают до 10 мг/сут. В случае появления нежелательных явлений лечение проводят в дозе в 5 мг. Минимальная длительность терапии 3 мес.

Галантамин

Галантамин — холиномиметический препарат, обладающий уникальным среди ИХЭ двойным механизмом действия.

Он усиливает эффекты ацетилхолина посредством модулирования никотиновых ацетилхолиновых рецепторов и обратимого ингибирования АХЭ. Потенцирование никотиновых рецепторов позволяет усилить никотиновый ответ поврежденных нейродегенеративным процессом, но все еще функционирующих холинергических нейронов.

В рандомизированных исследованиях эффективности и безопасности курсовой терапии галантамином (длительностью 6 мес) у больных с мягкой и умеренной БА показано преимущество препарата по сравнению с плацебо в улучшении когнитивных функций, повседневного функционирования и более позднего появления поведенческих нарушений. Выявлено уменьшение нагрузки на опекуна и отсрочивание времени госпитализации или помещения в интернат для хронических больных. Показаны дозозависимые эффекты галантамина. Доказан статистически достоверный эффект галантамин на поддерживание когнитивных способностей по сравнению с нелеченными больными.

Галантамин (таблетки по 4, 8 и 12 мг) в течение первых 4 нед назначается в дозе 8 мг/сут (по 4 мг дважды в день — утром и вечером во время приема пищи). При хорошей переносимости с 5-й недели доза повышается до 16 мг/сут (по 8 мг 2 раза в день). При недостаточной эффективности и хорошей переносимости доза может быть увеличена (начиная с 9-й недели) до 24 мг/сут (по 12 мг 2 раза в день). Минимальная длительность терапии 3 мес.

Галантамин ретард капсулы

Ипидакрин

Ипидакрин обладает полимодальным действием. Он является ПХЭ. Блокатором калиевых каналов клеточной мембраны воздействует на постсинаптическую передачу нервного импульса, увеличивая активность м-холинорецепторов и оказывая влияние на катехоламиновую систему. Блокада калиевых каналов вызывает удлинение периода возбуждения в пресинаптическом волокне во время прохождения нервного импульса, что обеспечивает выход больших количеств ацетилхолина в синаптическую щель.

Терапевтические эффекты ипидакрина при лечении БА установленные впервые в 1989–1990 гг. в ходе открытого клинического исследования, позднее нашли подтверждение в исследованиях Е.Е. Букатиной (1997) и двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании дозозависимых эффектов препарата.

Ипидакрин (таблетки по 20 мг) назначается в дозах от 60 до 80 мг/сут. Прием препарата осуществляется 2 раза в день (утром и днем).

Период титрования дозы составляет 30–40 дней. Начальная доза 10 мг применяется 1 раз в день, через 5 дней дозу повышают до 20 мг /сут. Последующее повышение дозы до достижения терапевтической осуществляют также через каждые 5 дней на 10 мг.

Глутаматергическая терапия

Установлено, что при БА существенно снижено число глутаматных рецепторов в области гиппокампа — ключевой зоне развития нейродегенерации альцгеймеровского типа, и уровень снижения достоверно коррелирует с тяжестью деменции. Успешно разработана концепция глутамат-опосредованной эксайтотоксичности, получены экспериментальные и нейропатологические данные, подтверждающие участие этого механизма в процессе нейродегенерации альцгеймеровского типа. Нейродегенерация, происходящая по механизму так называемой медленной («метаболической») эксайтотоксичности, развивается при нормальном содержании кальция, но в условиях снижения энергетического состояния клетки, а роль пускового фактора в этом случае играет нарушение функции митохондрий, отвечающей за синтез аденозинтрифосфата (АТФ). Следствием этого процесса становится снижение активности АТФ-зависимых ферментов, в частности, Na^+/K^+-АТФаз, которые выполняют функцию поддерживания мембранного потенциала клетки. Нарушение этой функции даже при нормальной концентрации и активности возбуждающих аминокислот влечет за собой медленную деполяризацию клетки, что приводит к снятию магниевого блока у N-метил-D-аспартат-рецепторов (NMDA-рецепторов). Вслед за этим ионы кальция массированно проникают в нейроны, чем запускается каскад внутриклеточных нейродегенеративных реакций.

Антиглутаматергические средства

Клиническая эффективность мемантина при БА исследована в многочисленных зарубежных и отечественных двойных слепых, плацебо-контролируемых, рандомизированных исследованиях. Наблюдавшиеся эффекты лечения мемантином существенны и, принимая во внимание определение чувствительности к лечению, их можно считать клинически значимыми. Мемантин улучшает повседневное функционирование больных, снижает их зависимость от ухода, уменьшает поведенческие симптомы у пациентов с умеренно-тяжелой деменцией и хорошо переносится.

Механизмы действия и фармакологические эффекты

Мемантин является неконкурентным низкоаффинным антагонистом NMDA-рецепторов. Он позволяет физиологически активировать NMDA-рецепторы

в процессе нейрональной передачи сигнала и одновременно блокирует обусловленную нейродегенеративным процессом патологическую активацию NMDA-рецепторов. Мемантин, применяемый на стадии мягкой и умеренной деменции, обеспечивает симптоматическое улучшение когнитивных функций за счет того, что блокирует патологическую гиперактивацию NMDA-рецепторов и тем самым восстанавливает физиологическую глутаматергическую передачу, регулирует ионный транспорт, предупреждает связанный с гиперактивацией NMDA-рецепторов патологический приток кальция в постсинаптические нейроны. Нормализует мембранный потенциал, улучшает когнитивные процессы, память и способность к обучению, повышает повседневную активность. При применении на стадии умеренно-тяжелой и тяжелой деменции мемантин способен вызывать нейропротективный и позитивный симптоматический эффекты на уровне еще сохранившихся глутаматергических синапсов, что способствует поддержанию повседневной активности пациента.

Фармакокинетика

После приема внутрь мемантин быстро и полностью всасывается. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 2–6 ч. Элиминация протекает в две фазы. Период полувыведения составляет в среднем в первой фазе 4–9 ч, во второй — 40–65 ч. Выводится почками (75–90%). При нормальной функции почек кумуляции препарата не отмечено.

Место в терапии

При БА мемантин в таблетках по 10 и 20 мг назначается на стадии умеренной и тяжелой деменции (начальная доза 5 мг 1 раз в сутки утром) в течение 7 дней. Каждые следующие 7 дней доза препарата повышается на 5 мг/сут до достижения терапевтической дозы 20 мг/сут в один (утром) или два (утром и днем) приема. Минимальная длительность терапии 3 мес. При достижении значимого эффекта курс терапии мемантином продолжается до 6 мес или до тех пор, пока терапевтический эффект (стабилизация когнитивных функций и/или функциональных возможностей пациента в повседневной и/или социальной деятельности) сохраняется. На стадии мягкой деменции применяется при отсутствии терапевтического эффекта холинергической терапии или при наличии в структуре синдрома деменции нарушений моторики (моторная дисфазия, моторная диспраксия). Другие области применения: сосудистая и смешанная деменция всех степеней тяжести, церебральный и спинальной спастический синдром, в том числе вследствие черепно-мозговой травмы, рассеянного склероза, инсульта.

Переносимость, побочные эффекты

К побочным эффектам и осложнениям относятся головокружение, чувство усталости, беспокойство, повышенная возбудимость, тошнота, ощущение тяжести в голове.

Противопоказания

Препарат противопоказан при индивидуальной повышенной чувствительности к препарату и выраженных нарушениях функций почек, беременности, грудном вскармливании.

Предостережения

С осторожностью следует назначать больным с тиреотоксикозом, эпилепсией.

Взаимодействия

При одновременном применении с барбитуратами, нейролептиками, антихолинергическими средствами их действие может усиливаться. При совместном применении может изменить (усилить или уменьшить) действие дантролена* или баклофена, поэтому дозы указанных препаратов следует подбирать индивидуально.

Ноотропная нейротрофическая терапия

На основе полученных в последнее десятилетие доказательств вовлечения в патогенез первичных нейродегенеративных заболеваний дефицита нейротрофических ростовых факторов разработана ноотропная нейротрофическая стратегия терапии. Поскольку было установлено, что фактор роста нервной ткани и некоторые другие нейротрофические ростовые факторы препятствуют развитию нейроапоптоза, введение нейротрофинов было признано значимым направлением нейропротективной (нейротрофической) терапии БА, способной, с одной стороны, сохранять дегенерирующие холинергические нейроны, а с другой — усиливать функции еще сохранных нейронов. Открытие нейротрофических эффектов церебролизина, сходных с активностью фактора роста нервной ткани, вызвало новый интерес к этому препарату и определило разработку нового показания к применению этого препарата — лечение БА. Доказано, что церебролизин способен редуцировать процесс аномального амилоидогенеза, препятствует активации клеток нейроглии и синтезу воспалительных цитокинов, тормозит процесс нейроапоптоза, стимулирует производство стволовых клеток — предшественников нейронов, а также рост дендритов и формирование синапсов, и таким образом препятствует реализации различных патогенетических механизмов, ведущих к нейродегенерации и нейрональной гибели при БА. Достоверные симптоматические эффекты курсовой терапии церебролизином при лечении БА, так же как и безопасность его применения в высоких суточных дозах (до 30 мл), к настоящему времени доказана в ряде больших клинических плацебо-контролируемых исследований. В некоторых работах получены данные о наличии долговременного (от 2 до 6 мес), то есть проявляющегося вне активной курсовой терапии, терапевтического эффекта препарата.

Механизмы действия и фармакологические эффекты

Церебролизин — продукт протеолитического расщепления свободных от липидов белковых компонентов головного мозга свиней, который производится стандартизированным ферментно-биотехнологическим методом. Водный раствор содержит низкомолекулярные нейропептиды, молекулярный вес которых не превышает 10 000 Да, и свободные аминокислоты (соответственно 15 и 85% общего содержания азота), препарат не содержит белков, липидов и антигенов.

[illegible]

Церебролизин [illegible] пептидергическим препаратом, [illegible] которые проникают через гематоэнцефалический барьер и непосредственно поступают к нервным клеткам. Препарат обладает органоспецифическим мультимодальным действием на головной мозг, то есть обеспечивает метаболическую регуляцию, нейропротекцию, нейротрофическую активность и функциональную нейромодуляцию. Церебролизин повышает эффективность аэробного энергетического метаболизма головного мозга, улучшает внутриклеточный синтез белка в развивающемся и стареющем головном мозге. Нейропротективное действие проявляется в защите нейронов от повреждающего действия лактацидоза, предотвращении образования свободных радикалов, повышении выживаемости и предотвращении гибели нейронов в условиях гипоксии и ишемии, снижении повреждающего нейротоксического действия возбуждающих аминокислот (глутамата). Церебролизин является единственным ноотропным пептидергическим препаратом с доказанной нейротрофической активностью, аналогичной действию естественных факторов роста нервной ткани, но проявляющейся в условиях периферического введения. Обладая свойством функциональной нейромодуляции, церебролизин оказывает положительное влияние на процессы запоминания и воспроизведения информации при нарушениях когнитивных функций, активирует когнитивную деятельность, улучшает концентрацию внимания, улучшает настроение, оказывает модулирующее влияние на поведение.

Церебролизин (ампулы по 5 и 10 мл) применяется внутривенно капельно в 100,0 мл 0,9% раствора натрия хлорида, начиная с 5,0 мл. На 2-й день вводится 10,0 мл препарата, и каждый последующий день доза повышается на 5,0 мл до максимальной дозы 20,0–30,0 мл. Последующие инфузии церебролизина производятся в той же дозе. На курс терапии — 20 внутривенных инфузий.

Рекомендуется проведение курсов церебролизина 1–2 раза в год; на стадии мягкой деменции и умеренной деменции — в сочетании комплексной пролонгированной терапии, то есть в сочетании с холинергической или глутаматергической терапией.

Фармакокинетика

Сложный состав церебролизина, активная фракция которого состоит из сбалансированной и стабильной смеси биологически активных пептидов, обладающих суммарным полифункциональным действием, не позволяет провести обычный фармакокинетический анализ отдельных компонентов. Нейротрофическая активность церебролизина может быть обнаружена в плазме крови в течение 24 ч после однократного введения. После периферического введения и введения в желудочки головного мозга оказывается идентичным, что свидетельствует о проникновении компонентов лекарственного средства через гематоэнцефалический барьер.

Место в терапии

Другие показания к применению церебролизина:

- синдром деменции иного генеза;
- хроническая цереброваскулярная недостаточность;
- ишемический инсульт;
- травматическое повреждение головного мозга;
- резистентная эндогенная депрессия (в составе комплексной терапии);
- гиперактивность и дефицит внимания у детей.

Переносимость, побочные эффекты

Побочные эффекты, встречающиеся часто (>1/100, <1/10); редко (>1/1000, <1/100); в отдельных случаях (>1/10000, <1/1000); в единичных случаях (<1/10000)

При чрезмерно быстром введении: редко — ощущение жара, потливость, головокружение; в единичных случаях — тахикардия или аритмия.

Со стороны пищеварительной системы: редко — потеря аппетита, диспепсия, диарея, запоры, тошнота и рвота.

Со стороны центральной и периферической нервной системы: редко — возбуждение, проявляющееся агрессивным поведением, спутанностью сознания, бессонницей, в единичных случаях — большие эпилептические припадки, судороги.

Аллергические реакции: в единичных случаях — реакции повышенной чувствительности, проявляющиеся головной болью, болевыми ощущениями в шее, конечностях, нижней части спины, одышкой, ознобом и коллапсоидным состоянием.

Местные реакции: редко — гиперемия кожи, зуд и жжение в месте инъекции.

По результатам клинических исследований сообщали о возникновении следующих побочных эффектов.

- Со стороны сердечно-сосудистой системы: в единичных случаях — артериальная гипертензия, артериальная гипотензия.
- Со стороны центральной и периферической нервной системы: в единичных случаях — усталость, тремор, депрессия, апатия, головокружение.
- Прочие: в единичных случаях — гипервентиляция, гриппоподобные симптомы (кашель, насморк, инфекции дыхательных путей).

Следует учитывать, что некоторые нежелательные эффекты (возбуждение, артериальная гипертензия, артериальная гипотензия, вялость, тремор, депрессия, апатия, головокружение, головная боль, одышка, диарея, тошнота) были выявлены в ходе клинических испытаний и возникали в равной мере как у пациентов, получавших церебролизин, так и у пациентов группы плацебо.

Противопоказания

Основные противопоказания:

- острая почечная недостаточность;
- эпилептический статус;
- повышенная чувствительность к препарату.

С осторожностью следует [illegible] церебролизин в I триместре [illegible] стии и период лактации [illegible] препарата при бер[illegible] трудного вскармливания [illegible] ко в том случае, когда пред[illegible] польза для матери превосходит потенциальный риск для плода/новорожденного.

Результаты экспериментальных исследований не дают основания полагать, что церебролизин обладает каким-либо тератогенным действием или оказывает токсическое влияние на плод. Однако такие клинические исследования не проводились.

Противопоказан при острой почечной недостаточности.

Препарат противопоказан при повышенной чувствительности к одному из компонентов препарата, при эпилепсии, тяжелой почечной недостаточности, а также при наличии в структуре деменции бредовых и галлюцинаторных расстройств, агрессии или психомоторного возбуждения.

Предостережения

При чрезмерно быстром выполнении инъекций возможны ощущение жара, потливость, головокружение, поэтому препарат следует вводить медленно.

Проверена и подтверждена совместимость препарата (в течение 24 ч при комнатной температуре и наличии освещения) со следующими стандартными растворами для инфузий: 0,9% раствор натрия хлорида, натрия хлорида раствор сложный [калия хлорид+кальция хлорид+натрия хлорид], 5% раствор декстрозы.

Допускается одновременное применение церебролизина с витаминами и препаратами, улучшающими сердечное кровообращение, однако эти препараты не следует смешивать в одном шприце с церебролизином.

Не следует смешивать в одном растворе для инфузий церебролизин и сбалансированные растворы аминокислот.

Необходимо использовать только прозрачный раствор церебролизина и только однократно.

Клинические испытания показали, что церебролизин не оказывает влияния на способность к управлению транспортными средствами и использованию механизмов.

Взаимодействия

При одновременном применении церебролизина с антидепрессантами или ингибиторами моноаминооксидазы возможно взаимное усиление их действия. В таких случаях рекомендуют снизить дозу антидепрессанта.

Церебролизин несовместим с растворами, в состав которых входят липиды, и растворами, изменяющими pH среды (5,0–8,0).

Список литературы

1. *Гаврилова С.И. Фармакотерапия болезни Альцгеймера. — М.: Пульс, 2007.*
2. *Гаврилова С.И., Калын Я.Б., Колыхалов И.В. и др. Новые возможности холинергической терапии болезни Альцгеймера // Психиатрия. — 2005. — № 2. — С. 39–47.*
3. *Гаврилова С.И., Калын Я.Б., Селезнева Н.Д. и др. Глутаматергическая терапия болезни Альцгеймера на стадии умеренно-тяжелой и тяжелой деменции: результаты 26-недельного исследования эффективности и безопасности препарата акатинол мемантин // Ж. невропат. и психиатр. им. С.С. Корсакова. — 2005. — № 2. — С. 72–76.*
4. *Гаврилова С.И., Колыхалов И.В. Разработка стандарта терапии болезни Альцгеймера // Ж. современная терапия в психиатрии и неврологии. — 2012. — № 1. — С. 5–10.*
5. *Герасимов Н.П. Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности церебролизина при болезни Альцгеймера // Социальная и клиническая психиатрия. — 2000. — № 2. — С. 35–40.*
6. *Дамулин И.В. Использование галантамина при болезни Альцгеймера, сочетающейся с цереброваскулярной недостаточностью (по данным исследования группы T. Erkinjuntti) // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2009. — Т. 109. — № 5. — С. 65–67.*
7. *Колыхалов И.В., Селезнева Н.Д., Калын Я.Б. и др. Клиническая эффективность экселона при болезни Альцгеймера / В кн.: Болезнь Альцгеймера и старение: от нейробиологии к терапии. Материалы II Российской конференции. — М., 1999. — С. 90–97.*
8. *Колыхалов И.В., Селезнева Н.Д., Калын Я.Б., Гаврилова С.И. Рисполепт в терапии некогнитивных симптомов болезни Альцгемера // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2002. — № 6. — С. 226–229.*
9. *Левин О.С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике. — М.: Медпресс-информ, 2010.*
10. *Селезнева Н.Д., Герасимов Н.П., Колыхалов И.В. и др. Применение холина альфосцерата для лечения деменций альцгеймеровского типа // Социальная и клиническая психиатрия. — 1998. — Т. 4. — С. 93–100.*
11. *Селезнева Н.Д. Терапия деменции при болезни Альцгеймера // Дисс. ... докт. мед. наук. — М., 2002.*
12. *Auriacombe S., Pere J.-J., Loria-Kanza Y., Vellas B. Efficacy and Safety of Rivastigmine in Patients with Alzheimer's Disease who Failed to Benefit from Treatment with Donepezil // Current Medical Research and Opinion. — 2002. — Vol. 18. — N 3. — P. 129–138.*
13. *Clegg A., Bryant J., Nicholson T. et al. Clinical and cost-effectiveness of donepezil, rivastigmine and galantamine for Alzheimer's disease: a rapid and systematic review // Health Technol Assess. — 2001. — Vol. 5. — P. 1–137.*
14. *Cummings J., Anand R., Koumaras B., Hartman B. Behavioral benefits in Alzheimer's disease patients residing in a nursing home following 52 weeks of treatment with rivastigmine. Poster presented at the APA. — New Orleans, 2001.*
15. *Cummings J.L., Donohue J.A., Brooks R.L. The relationship between donepezil and*

behavioral disturbances in patients with Alzheimer's disease // Am.J. Geriatr. Psychiatry. — 2000. — Vol. 8. — P. 134–140.
16. Erkinjuntti T., Gotier S., Bullock et al. Galantamine treatment in Alzheimer's Disease with cerebrovascular disease: respondear analysis from a randomized, controlled trial (GAL-INT-6) // J. Psychopharmacol. — 2008. — P. 1–8.
17. Farlow M. Pharmacokinetic profiles of current therapies for Alzheimer's disease: Implications for switching to Galantamine // Clin. Therapeutics. — 2001. — Vol. 23. — Suppl. A. — P. 13–24.
18. Mangialasche F., Solomon A., Winblad B. et al. Alzheimer's disease: clinical trials and drug development // The Lancet Neurology. — 2010. — Vol. 9. — P. 702–716.
19. Gautheir S., Wirth Y., Möbius H.J. Effects of Memantine in Behavioural Symptoms in Alzheimer's Disease Patients: An Analysis of the Neuropsychiatric Inventory (NPI) Data of Two Randomized, Controlled Studies // Int.J. Geriatr. Psychiatry. — 2005. — Vol. 20. — P. 1–6.
20. Reiner M., Brunnbayer M., Dunky A. et al. Therapeutic results with Cerebrolysin in the treatment of dementia // WMW Wien. Mod. Wochenschr. — 1997. — Vol. 147. — P. 426–431.
21. Wimo A., Winblad B., Engedal K. et al. An economic evaluation of donepezil in mild to moderate Alzheimer's disease: results of a 1-year, double-blind, randomized trial Dement. Geriatr. Cogn. Disord. — 2003. — Vol. 15. — P. 44–54.
22. Wimo A., Winblad B., Stoffler A. et al. Resource utilisation and cost analysis of memantine in patients with moderate to severe Alzheimer's disease // Pharmacoeconomics. — 2003. — Vol. 21. — P. 327–340.

Глава 13. Противоэпилептические средства

Карбамазепины

Указатель описаний ЛС

Карбамазепин — один из основных антиэпилептических препаратов (АЭП). При всех простых и сложных парциальных припадках, а также при вторичных генерализованных тонико-клонических припадках карбамазепины — препараты первого выбора и составляют от 16% (Япония) до 55% (Германия) объема всех назначаемых АЭП. Уже в 1965 г. была показана не только их высокая эффективность в лечении парциальных припадков, но и благоприятный эффект в отношении психических функций у больных эпилепсией.

Механизмы действия и фармакологические эффекты

Карбамазепин — производное иминостильбена, его структурная формула (5-карбамоил-5Н-дибензазепин) близка к трициклическим антидепрессантам. Препарат был синтезирован в 1957 г. и введен в клиническую практику в 1963 г. в Швейцарии и Англии.

При пероральном приеме медленно всасывается 75–85% препарата. Связывание с белками составляет 75–80%. Метаболизируется в печени с формированием более 32 метаболитов, некоторые из которых обладают противоэпилептической активностью. В первую очередь это относится к активному метаболиту — карбамазепин-эпоксиду.

Время полужизни препарата составляет 10–12 ч, время выравнивания концентрации — 4–7 дней, терапевтическая концентрация в плазме — 3–12 мг/л, терапевтическая доза у детей — до 30 мг/кг массы тела/сут, у взрослых — до 20 мг/кг массы тела/сут.

Основные механизмы действия карбамазепина:

- блокада вольтаж-зависимых натриевых каналов и задержка восстановления их активности;
- снижение проводимости кальциевых каналов;
- влияние на синаптическую передачу — частичное блокирование действие аспартата и глютамата.
- торможение захвата катехоламинов в высоких концентрациях;
- усиление ГАМК-эргического торможения.

Фармакокинетика

Фармакокинетические свойства карбамазепина определяются его способностью индуцировать окислительные ферменты печени, метаболизирующие жирорастворимые препараты. Это приводит к самоиндукции карбамазепина, в результате чего на начальном этапе терапии значительно падает его концентрация в плазме крови, что требует значительно бо льших начальных доз препарата, чем при последующей поддерживающей терапии.

Большое значение для корректировки дозы карбамазепина имеет контрольное ЭЭГ-исследование, поскольку нарастание эпилептиформной активности в виде билатеральных синхронных разрядов свидетельствует о резистентности пациента к карбамазепину и целесообразности перехода к другому противоэпилептическому препарату.

Место в терапии

Многообразие нейрофармакодинамических эффектов карбамазепина обусловливает его широкий спектр психофармакологической активности, обеспечивающий:

- лечение различных типов эпилептических припадков (в первую очередь простых и сложных парциальных, а также вторично генерализованных);
- лечение беременных женщин (в небольшой дозировке оказывает наименьшее тератогенное действие среди АЭП);
- предотвращение болевых приступов при невралгии тройничного и языкоглоточного нервов;
- нормотимическое действие (поддерживающая терапия биполярных аффективных расстройств с целью профилактики рецидивов);
- антиманиакальный эффект (лечение острых маниакальных состояний);
- транквилизирующее действие;
- устранение поведенческих и психических расстройств, сопутствующих эпилептическим припадкам;
- антиагрессивный эффект.

Лечение препаратами группы карбамазепина следует начинать с небольшой дозы — 100 мг/сут. Медленно и постепенно ее увеличивают на 100 мг в нед до эффективной (прекращение припадков) или максимально рекомендуемой (рассчитывается на основании веса тела и возраста пациента). Суточная доза для взрослых может достигать 2000 мг без значительных побочных эффектов, поэтому при лечении карбамазепином не следует преждевременно ставить вопрос о назначении дополнительного АЭП или замены его до тех пор, пока не достигнута верхняя допустимая суточная доза. Для лучшей переносимости больших доз рекомендуется их разделение на три приема.

С целью контроля эффективности терапии следует использовать контроль уровня карбамазепина в плазме крови (мониторинг). Благодаря мониторингу удается более рационально и адекватно подобрать дозу карбамазепина, добиться терапевтической активности препарата, существенно снизить риск возникновения побочных эффектов у больного. На основании клинико-фармакологических исследований установлены терапевтические и токсические концентрации карбамазепина в плазме крови — 3–14 мг/л. Концентрация препарата в крови ниже уровня его терапевтической концентрации обычно не позволяет достичь эффекта, тогда как при достижении диапазона токсической концентрации существенно возрастает риск развития острой интоксикации на препарат.

Избыточность дозы чаще всего проявляется диплопией, головокружением, головной болью, тошнотой, сонливостью. Иногда эти явления приурочены только к пику концентрации препарата и развиваются через 2 ч после приема разовой дозы. В этих случаях целесообразно увеличить число приемов препарата, уменьшив разовую дозу.

Эти проблемы практически никогда не наблюдаются при использовании пролонгированных форм карбамазепина, которые в настоящее время являются препаратами первого выбора при лечении

парциальных форм эпилепсии. Как известно, рецидивы припадков приурочены к «провалам» концентрации противоэпилептического средства. Они возникают к концу интервала между приемами лекарства, а дозозависимые побочные эффекты связаны с пиком концентрации препарата, возникающим вскоре после его приема. Доставляя препарат в кровь более медленно, чем карбамазепин, его дюрантные формы позволяют избежать пиков концентрации (следовательно, побочных эффектов), а, удерживая концентрацию препарата в терапевтическом диапазоне до следующего приема, ретардная форма предотвращает «провалы» концентрации (появление припадков). В результате применения пролонгов концентрация карбамазепина удерживается в течение 12 ч на уровне 9–12 мг/л в плазме крови.

Эффективная начальная доза карбамазепина может оказаться слишком высокой из-за эффекта самоиндукции препарата, поэтому в случае положительного эффекта препарата в дальнейшем дозу карбамазепина для поддерживающей противоэпилептической терапии можно уменьшить на 25–30%.

Отсутствие положительных результатов при лечении карбамазепином часто обусловлено двумя факторами:

- использованием политерапии (при комбинации с препаратами, вызывающими индукцию энзимов печени, в первую очередь с производными фенобарбитала, происходит дополнительное снижение концентрации карбамазепина в плазме ниже терапевтического уровня);
- недостаточными дозами карбамазепина, не достигающими нижней рекомендуемой дозы на килограмм веса.

Переход на монотерапию карбамазепином и увеличение дозировок до максимально переносимых терапевтических позволяет добиться у большинства больных значительного улучшения состояния и длительной ремиссии.

Эффективность карбамазепина при монотерапии парциальных припадков оценивается в 60–85%.

Переносимость и побочные эффекты

Побочные действия карбамазепина, помимо дозозависимых, могут развиваться по механизму идиосинкразии и выявляются слишком быстрым наращиванием дозы. Наиболее характерные идиосинкразические реакции:

- эритематозные высыпания, утомляемость, головокружение, тошнота, рвота, тремор, сонливость, возбуждение, нарушение зрения;
- зуд;
- синдром Стивенса–Джонсона (очень редкое осложнение, характеризующееся небольшими пузырями, крапивницей, тяжелыми сыпями, поражающими слизистые оболочки);
- лейкопения;
- апластическая анемия;
- агранулоцитоз;
- гепатопатия;
- тромбоцитопения.

Редко встречаются обратимые дискинезии и гиперкинезы. Возможна задержка воды и повышенная потеря натрия, проявляющаяся диспноэ, спутанностью сознания. Очень редко отмечается снижение сексуальных функций.

Все эти реакции возникают на 2–3 нед приема и быстро прекращаются после небольшого снижения суточной дозы. При плавном титровании дозы и тщательно контролируемом увеличении дозировок карбамазепина эти осложнения не наблюдаются. Кроме того, в отличие от других АЭП (в частности, вальпроатов), при длительном лечении карбамазепином побочные эффекты практически отсутствуют.

Противопоказания

Соматические факторы:

- наличие у пациента атриовентрикулярной блокады;
- нарушение костно-мозгового кроветворения;
- порфирия;

- предшествующий прием трициклических антидепрессантов и ингибиторов моноаминоксидазы.

Формы эпилепсии:

- эпилепсия с абсансами;
- эпилепсия с миоклоническими припадками;
- эпилепсия с астатическими припадками;
- эпилептические инфантильные спазмы;
- детские фокальные идиопатические эпилепсии;
- некоторые формы эпилепсии детского возраста (эпилептическая афазия Ландау–Клеффнера, доброкачественная эпилепсия с центротемпоральными спайками);
- наличие на ЭЭГ билатерально-синхронных разрядов, а также периодов замедления биоэлектрической активности в центрально-теменных областях мозга;
- эпилептические энцефалопатии.

Предостережения

Побочные эффекты обычно не наблюдаются при уровне карбамазепина в плазме до 12–14 мг/л, поэтому под контролем концентрации препарата в плазме крови и клинической картины можно эффективно скорректировать его дозу, поднимая ее в отдельных случаях до достаточно высоких значений. При технической сложности проведения мониторирования следует ориентироваться на клинические проявления передозировки карбамазепина.

Взаимодействия

Взаимодействие карбамазепина с другими препаратами обусловлено его влиянием на систему микросомальных ферментов печени. Карбамазепин активирует ферменты печени, что приводит к снижению концентрации других препаратов, принимаемых совместно с ними. Это предусматривает увеличения их доз при одновременном назначении с карбамазепином. Женщины, в частности, нуждаются в увеличении доз пероральных контрацептивов более чем на 50%. При совместном применении карбамазепина с другими противоэпилептическими препаратами значительно ускоряется их метаболизм, что приводит к снижению концентрации в крови и снижению эффективности действия. Особенно часто карбамазепин снижает концентрацию в плазме вальпроатов, клоназепама, ламотриджина, топирамата, этосуксимида. В то же время, являясь индуктором энзимов печени, карбамазепин при взаимодействии с другим индуктором — фенитоином — может увеличивать концентрацию последнего примерно на $^1/_3$. Это может привести к выраженной фенитоиновой интоксикации при сочетании этих препаратов. Из этого следует сделать вывод, что комбинация карбамазепина с фенитоином нежелательна. Другая неблагоприятная комбинация — сочетание фенобарбитала (бензобарбитала, примидона) с карбамазепином, поскольку оба препарата индуцируют энзимы печени и снижают концентрации друг друга. Кроме того, в результате суммируется их седативный эффект (присущий в большей степени фенобарбиталу), что вызывает неблагоприятные симптомы со стороны ЦНС.

Более рационально использование комбинации препаратов, основные фармакодинамические свойства которых не дублируют, а дополняют друг друга. В этой связи комбинация карбамазепина (блокирует натриевые каналы) с вальпроатами (усиливают активность тормозной ГАМК-эргической системы) более эффективна и широко применяется при политерапии эпилепсии, хотя карбамазепин может снижать концентрацию вальпроатов. В последние годы карбамазепин успешно комбинируют с энзим-индифферентными АЭП нового поколения (топирамат, ламотриджин, леветирацетам, прегабалин, лакосамид).

Вальпроаты

Вальпроаты в современном лечении эпилепсии занимают такое же место, которое в начале прошлого века занимал фенобарбитал. Высокая эффективность вальпроевой кислоты и ее солей при всех типах припадков привела к тому, что они превратились в основной противоэпилептический препарат. Вальпроевая кислота была синтезирована в 1882 г. B.S. Burton и на протяжении многих лет использовалась в качестве органического растворителя в связи с чрезвычайной гигроскопичностью. В 1963 г. в одной из лабораторий под Греноблем H. Meunier, занимавшийся исследованием противосудорожных свойств органических веществ, обнаружил высокую эффективность вальпроевой кислоты в подавлении эпилептической активности. Дальнейшие исследования показали большие возможности применения вальпроевой кислоты и ее солей, что и привело к тому, что доля пациентов, принимающих вальпроаты в настоящее время, колеблется от 16% в Германии до 57% в Японии. Для лечения эпилепсии чаще всего применяют вальпроевую кислоту.

Механизмы действия и фармакологические эффекты

Механизм действия вальпроатов связан с воздействием на различные звенья патогенеза эпилептических припадков. Этим объясняется эффективность вальпроатов при всех типах эпилепсий и эпилептических синдромов.

Основные механизмы действия вальпроатов следующие:

- усиление активности тормозной ГАМК-эргической системы путем воздействия на хлорные каналы;
- блокада вольтаж-зависимых мембранных натриевых каналов;
- торможение активности Т-кальциевых каналов (результат этого — высокая активность вальпроатов наряду с этосуксимидом в лечении абсансов, поскольку именно дисфункция кальциевых каналов лежит в основе генерации эпилептических разрядов при абсансной эпилепсии).

Время полужизни вальпроатов составляет 17 ч, время выравнивания концентрации — 2–4 дня, терапевтическая концентрация в плазме — 30–120 мг/л, терапевтическая доза у детей — 20–30 мг/кг массы тела/сут, у взрослых — 15–20 мг/кг массы тела/сут.

Фармакокинетика

Фармакокинетика препаратов вальпроевой кислоты существенно зависит от того, применяются ли они в виде монотерапии или комбинации с другими препаратами. Вальпроаты быстро всасываются на всем протяжении тонкой кишки. Пик их концентрации в крови отмечается уже спустя 1–2 ч после приема. Прием вальпроатов с пищей, жирной пищи, а также наличие у больного рвоты или паралитической кишечной непроходимости могут существенно замедлить их всасывание. Большая часть вальпроатов связывается с белками плазмы крови; на свободную фракцию приходится 5–20%. Период полураспада препарата существенно зависит от различных условий и составляет в среднем 8 ч при политерапии и 12 ч при монотерапии. Вальпроаты метаболизируются преимущественно в почках и печени.

В связи с тем, что среди АЭП только вальпроаты обладают способностью ингибировать печеночные ферменты, они наиболее удобны в комбинации с другими антиконвульсантами, в том числе индукторами энзимов печени. В то же время рациональная противоэпилептическая терапия предусматривает использование препаратов, основные фармакодинамические свойства которых не дублируют, а дополняют друг друга, поэтому нецелесообразно комбинировать вальпроаты с фенобарбиталом (поскольку оба препарата представляют собой ГАМК-активаторы).

Другая особенность вальпроатов — очень широкий терапевтический интервал при исследовании содержания препарата в плазме крови (30–200 мг/л), что имеет большое значение:

- в связи с малой вероятностью передозировок даже при использовании больших доз нет необходимости титрования вальпроатов до достижения эффективной дозы, и можно сразу назначать их в эффективной терапевтической дозе (быстрое наращивание дозы вальпроатов — одно из основных их преимуществ);
- исследование вальпроатов в сыворотке крови малоинформативно; эта особенность компенсируется хорошей корреляцией клинических и нейрофизиологических показателей, клиническое улучшение, как правило, коррелирует с положительными изменениями на ЭЭГ, проявляющимися уменьшением эпилептиформной активности и нарастанием медленно-волновой биоэлектрической активности.

Особым преимуществом обладает пролонгированная форма вальпроата, синтезированная в 1990 г. Пролонгированная форма состоит на две трети из вальпроата натрия и на треть из вальпроевой кислоты и является оптимальной формой для длительного лечения эпилепсии, поскольку обеспечивает контролированное высвобождение действующего вещества и, следовательно, поддержание стабильной концентрации препарата в плазме крови. Применение пролонгированной формы обеспечивает устойчивую концентрацию препарата в крови, минимизирующую риск побочных эффектов и чувство зависимости пациента от лекарства, поскольку суточную дозу можно принимать в два или один прием.

Место в терапии

Вальпроаты — препараты первой очереди выбора при:

- идиопатической генерализованной и парциальной эпилепсии;
- первично-генерализованных припадках (генерализованных тонико-клонических судорогах, миоклонических абсансах);
- простых и сложных парциальных припадках;
- парциальных припадках со вторичной генерализацией;
- полиморфных припадках;
- недифференцированных припадках (особенно эффективны при полиморфных припадках);
- сочетании генерализованных и парциальных форм эпилепсии;
- симптоматической парциальной эпилепсии (преимущественно в комбинации с другими антиэпилептическими препаратами);

- течения эпилепсии, горящих грудное молоко, так как содержание вальпроатов в грудном молоке составляет не более 2% терапевтической дозы, в то время как доля других АЭП в грудном молоке — 40% и более.

Вальпроаты оказывают:

- **анксиолитическое, тимолептическое, нормотимическое действие**, применяются для профилактики аффективных расстройств в рамках циклотимии, маниакально-депрессивного психоза, приступообразной шизофрении (при лечении смешанных аффективных состояний, прежде всего гневливых маний, а также при биполярных аффективных расстройствах с быстрой сменой фаз, монополярном типе течения с преобладанием депрессивных фаз);
- **антимигренозное действие**: используются для профилактики тяжелых приступов мигрени с неврологической симптоматикой.

Вальпроаты применяют в качестве корректора поведения при органических поражениях головного мозга.

Лечение начинают у взрослых с 500 мг/сут. Постепенно увеличивают дозу на 250 мг в нед до достижения поддерживающей дозы — 1000–3000 мг/сут. Максимальная доза — 4000 мг/сут. Частота приема — 3 раза в сут. При назначении пролонгированной формы — 1–2 раза в сут.

Переносимость и побочные эффекты

Аллергические проявления и гематологические побочные эффекты при применении вальпроатов не характерны, однако в некоторых случаях развивается тромбоцитопения. Вальпроаты хорошо переносятся, однако при их применении следует учитывать возможные дозозависимые побочные действия:

- тремор (обычно развивается на дозах вальпроевой кислоты выше 50 мг/кг/сут, носит статический характер, не является показанием к отмене препарата);
- увеличение массы тела (вместе с повышением аппетита чаще наблюдается у женщин и нередко сопровождается гормональными расстройствами — гиперандрогенемии в сочетании с меноррей),
- алопеция (носит очаговый характер и полностью обратима после отмены препарата);
- синдром поликистозных яичников, стеатопатия;
- гепатотоксичность (в редких случаях описаны случаи острой гепатоэнцефалопатии у детей до 2 лет при политерапии, иногда — субклиническое снижение свертываемости крови;
- исключительно редко — геморрагически-некротический панкреатит;
- анорексия;
- диспепсия;
- тошнота, рвота;
- сонливость.

При их появлении следует уменьшить дозу до предыдущей, не вызывающей побочных явлений.

Противопоказания

Гепатопатии у больного или родственников, патология печени, поджелудочной железы или свертываемости крови.

Предостережения

Следует отметить, что в отличие от большинства других побочных эффектов реакции со стороны кроветворной системы долгое время могут клинически не проявляться. В связи с этим необходимо подчеркнуть важность динамического контроля за состоянием кроветворной системы по данным анализов крови.

Взаимодействия

Особенности фармакокинетики вальпроатов заключаются в том, что они не активируют глюкуронил-трансферазную ферментную систему печени (что свойственно большинству других АЭП). Наоборот, они являются ингибиторами микросомальных ферментов (цитохромов

зении, поэтому их применение вызывает увеличение концентрации в крови других совместно принимаемых АЭП карбамазепина, фенобарбитала, этосуксимида, бензодиазепинов, ламотриджина, что следует учитывать при проведении политерапии. В связи с этим доза перечисленных препаратов должна быть уменьшена для предотвращения развития нежелательных побочных явлений. В частности этот эффект позволяет использовать в 2–4 раза меньшие дозы ламотриджина, чем при монотерапии, что имеет положительное экономическое значение. Кроме того, вальпроаты усиливают эффект снотворных и седативных средств, нейролептиков, антидепрессантов, алкоголя. В то же время концентрация вальпроатов в плазме крови понижается при сопутствующем применении фенобарбитала, фенитоина, карбамазепина и других препаратов, вызывающих индукцию ферментной системы печени, при этом метаболизм вальпроатов увеличивается на 40–80%. В связи с этим доза вальпроевой кислоты должна быть повышена при политерапии с вышеперечисленными антиконвульсантами.

Топирамат

Топирамат впервые был зарегистрирован и введен в клиническую практику в 1995 г. Благодаря своим уникальным свойствам препарат уже к 2004 г. применялся в 95 странах, в том числе и в России.

Особенная химическая структура топирамата отличает его и от давно известных противосудорожных средств, и от антиконвульсантов нового поколения.

По химической структуре топирамат представляет собой сульфамат-замещенный моносахарид (производное D-фруктозы). Структурное сходство О-сульфаматной цепочки в его молекуле с сульфонамидной частью ацетазоламида (и других АЭП из группы аренесульфонамидов) побудило исследователей к оценке его возможных противоэпилептических свойств. Высокая противоэпилептическая активность топирамата получила подтверждение уже в первых экспериментах на лабораторных животных, результаты которых были опубликованы еще в 1986–1987 гг.

Механизмы действия и фармакологические эффекты

Экспериментальные исследования продемонстрировали, что топирамат имеет комплексный механизм противосудорожной активности и эффективен при всех типах приступов, включая парциальные, генерализованные, а также приступы смешанного типа.

Противоэпилептическое действие топирамата реализуется через следующие механизмы:

- блокада вольтаж-зависимых натриевых каналов;
- ингибирование высокопороговых вольтаж-активируемых кальциевых каналов;
- усиление активности тормозной ГАМК-эргической системы путем воздействия на хлорные каналы;
- ингибирование каинатных рецепторов глутамата.

Наличие нескольких составляющих в механизме действия топирамата предопределяет не только его эффективность в устранении эпилептических припадков, но и широкую гамму психотропных эффектов. Блокада натриевых вольтажных каналов (что характерно для механизма большинства АЭП) предопределяет собственно антиконвульсивный эффект топирамата, а влияние на ГАМК-эргические и глутаматергические рецепторы лежит в основе его психотропного действия.

В то время как препараты с преимущественным воздействием на ГАМК-эргические системы (барбитураты

бензодиазепины, вальпроаты) обладают выраженным седативным эффектом, антиконвульсанты, механизм действия которых сводится к блокаде глутаматергических рецепторов (ламотриджин), в большей степени характеризуются активирующим действием. Таким образом, топирамат, механизм действия которого сводится как к активации ГАМК-эргических систем, так и блокаде глутаматергических рецепторов, отличается смешанным профилем психотропных эффектов.

Экспериментальные данные также показывают, что топирамат выступает не просто как антиконвульсант, но и как церебропротектор.

Нейропротективное действие топирамата доказано на семи моделях органического поражения ЦНС (эмболия средней мозговой артерии, перинатальная гипоксия, нетравматическое сдавление грудной клетки и др.).

На основании экспериментальных данных можно предположить, что и в клинических условиях препарат должен оказывать определенное церебропротективное действие, что априорно должно способствовать замедлению темпов нарастания эпилептических изменений личности и мнестико-интеллектуального дефекта у больных эпилепсией.

Время полужизни препарата составляет 20 ч, время выравнивания концентрации — 4–8 дней, терапевтическая концентрация в плазме — 2–12 мг/л, терапевтическая доза у больных свыше 2 лет — 3–6 мг/кг массы тела/сут, свыше 12 лет — 200–400 мг/сут.

Фармакокинетика

Одно из преимуществ топирамата — особенности его фармакокинетики, способствующие повышению его терапевтической эффективности.

- При пероральном приеме топирамат быстро и хорошо всасывается, имеет линейную фармакокинетику, не связывается с белками плазмы, метаболизируется в печени только на 20%. Это обстоятельство делает топирамат препаратом выбора для больных эпилепсией с заболеваниями печени, так как в дозе до 200 мг/сут он практически не метаболизируется в печени и полностью выводится в неизмененном виде. Прием пищи не оказывает клинически значимого действия на биодоступность препарата, что позволяет принимать препарат вне зависимости от приема пищи. Терапевтический диапазон концентрации топирамата в крови составляет 3–15 мг/мл.
- Для топирамата характерна линейная зависимость концентрации от уровня суточной дозы, что облегчает его применение в практических условиях. Таким образом, широкий терапевтический диапазон топирамата и факт линейной зависимости его концентрации от величины суточной дозы освобождает от необходимости мониторирования концентрации топирамата в крови.
- У взрослых период полувыведения топирамата (в отсутствие других препаратов — индукторов микросомальных ферментов печени) составляет 21–23 ч. Такой длительный период полужизни препарата позволяет ограничиться одно- или двукратным его приемом в сутки.
- Топирамат не имеет активных метаболитов, практически не взаимодействует с другими АЭП, за редким исключением (при комбинации с фенитоином концентрация последнего может несколько повышаться). Это обусловливает хорошую переносимость топирамата в режиме комбинированной терапии. В то же время концентрация топирамата может снижаться при сочетании с индукторами печеночных ферментов (карбамазепин, фенитоин).

Место в терапии

Топирамат применяют в качестве монотерапии и в комбинации с другими АЭП у взрослых пациентов и детей от 2 лет:

- с парциальными припадками (простыми, сложными, вторично генерализованными);

- [illegible]
- [illegible] с [illegible] приемом принадлежов [illegible] [illegible]ированной эпи-
- [illegible] [illegible]ными приемами,
- [illegible] больных эпилепсией с за-
- [illegible] лечения, поскольку топи-
- [illegible] до 200 мг/сут практически [illegible]ируется в печени.
- при лечении женщин, применяющих пе-[illegible] контрацептивы;
- при лечении женщин с генетической предрасположенностью к мастопатии, поликистозу яичников и избыточной массе тела;
- при лечении припадков, связанных с синдромом Леннокса–Гасто;
- для профилактики приступов мигрени.

Кроме того, топирамат оказывает нормотимическое действие. Тропизм топирамата как к маниакальным, так и депрессивным фазам выгодно отличает его от других нормотимиков.

Средняя терапевтическая суточная доза препарата составляет 200–400 мг, однако начальная целевая доза при монотерапии составляет 50–100 мг/сут. При комбинации с другими АЭП, усиливающими активность печеночных ферментов (карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин), которые увеличивают скорость выведения топирамата и снижают его уровень в крови примерно на 50%, реальная эффективность лечения пациентов с парциальными припадками возникает при дозе 200 мг/сут. Некоторым больным может понадобиться увеличение суточной дозы до максимальной — 1600 мг. Доза 100 мг топирамата эквивалентна 600 мг карбамазепина и 1250 мг вальпроатов. Подбор дозы начинается с 25 мг (1 таблетка на ночь) в течение недели. В дальнейшем с недельными или двухнедельными интервалами дозу необходимо увеличивать на 25–50 мг и принимать ее в 2 приема. При подборе дозы необходимо руководствоваться клиническим эффектом. Если имеются показания к более раннему достижению лечебного эффекта, можно использовать начальную дозу топирамата 50 мг/сут с последующим еженедельным [illegible]чением на 50 мг/сут. Таблетки не [illegible]ет делить. Топирамат можно прини[illegible] вне зависимости от еды, для дости[illegible] оптимального эффекта лечения не[illegible]тельно контролировать его концен[illegible] в плазме крови.

Переносимость и побочные эффекты

В зависимости от времени появле[illegible] нежелательных явлений все побочн[illegible] эффекты подразделяются на ранни[illegible] (острые) и поздние (хронические). Чащ[illegible] всего на ранних этапах лечения поя[illegible]ляются головокружение, утомляемо[illegible] затруднение мышления, головная бол[illegible] снижение концентрации внимания, с[illegible]ливость, парестезии, редко спутанно[illegible] сознания.

Большинство этих явлений возника[illegible] на этапе титрования (первый месяц тер[illegible]пии), носят транзиторный характер и про[illegible]ходят по мере продолжения терапии.

Из побочных эффектов, возникающ[illegible] на отдаленных этапах терапии, следует отметить:

- снижение массы тела (наблюдается преимущественно у пациентов, имеющ[illegible] избыточную массу тела; имеет линейную зависимость от уровня дозы, чащ[illegible] возникает при применении высоких доз: в суточной дозе до 200 мг снижени[illegible] веса достигало 1 кг, тогда как при доз[illegible] 800 мг — 6 кг). Это обстоятельство следует учитывать при лечении эпилепси[illegible] женщин с генетической предрасположенностью к мастопатии, поликистозу яичников, а также к избыточной масс[illegible] тела. В этих случаях следует избегать АЭП, вызывающих увеличение масс[illegible] тела (вальпроаты), а предпочесть пре[illegible]параты, способствующие снижени[illegible] массы тела (топирамат);
- нефролитиаз (довольно редко — 1,5[illegible] случаев). В целях профилактики о[illegible]разования мочевых конкрементов ре[illegible]комендуется использовать адекватну[illegible] гидратацию организма (повышение объ[illegible]ема потребляемой жидкости) и избегать

применения ингибиторов кальция, в частности ацетазоламида.

Редко могут наблюдаться атаксия, диплопия, нистагм, возбуждение, депрессия, амнезия, нарушение речи, психотические состояния, гиперкинез.

Предостережения

Топирамат выделяется почками, элиминация препарата зависит от их функции и не определяется возрастом пациента, поэтому больным с почечной патологией рекомендуется тщательный и более длительный подбор топирамата до достижения его необходимой терапевтической концентрации. Осторожно препарат следует назначать пациентам группы риска по мочекаменной болезни. Прием топирамата для этой категории больных требует проведения адекватной гидратации.

Взаимодействия

Наиболее оптимальна комбинация топирамата с вальпроатами. При сочетании с карбамазепином доза топирамата должна быть повышена, поскольку карбамазепин является индуктором печеночных ферментов и, в конечном счете, снижает концентрацию топирамата в крови.

Комбинация топирамата с карбамазепином, а также фенитоином не рациональна, поскольку их механизмы в основном совпадают, что создает проблемы титрования дозы из-за неустойчивости взаимных концентраций в плазме.

При достижении терапевтического эффекта с помощью вышеописанных комбинаций возможен переход на монотерапию топираматом путем постепенной отмены совместно с ним использовавшегося препарата.

Ламотриджин

Ламотриджин был синтезирован в конце 1970-х гг в результате исследований антиэпилептической активности ингибиторов редуктазы (фермент, катализирующий реакцию восстановления дигидрофолатов)

Предполагалось, что один из провоцирующих припадки факторов, — фолиевая кислота, а ее дефицит рассматривался как возможный механизм противоэпилептического действия. Хотя сама гипотеза оказалась недоказанной, а у ламотриджина не обнаружилось существенно снижающего уровень фолиевой кислоты эффекта, оказалось, тем не менее, что он обладает значительным противоэпилептическим потенциалом, причем помимо уже известных механизмов действия выявились его собственные, не обнаруживающиеся у других препаратов свойства. Будучи вначале предложен как препарат для лечения фокальных симптоматических эпилепсий, в процессе клинических испытаний и последующего практического применения он оказался эффективным при широком круге других эпилептических расстройств, включая генерализованные эпилепсии и тяжелые эпилептические энцефалопатии детского возраста. В настоящее время ламотриджин применяется как препарат первого выбора в моно- и политерапии эпилепсии.

Механизмы действия и фармакологические эффекты

Ламотриджин — триазиновое производное пиримметамина. Широкий спектр его терапевтических возможностей при эпилепсии обусловлен уникальной комбинацией разнообразных фармакодинамических свойств, сочетающей эффекты разных АЭП и некоторые, присущие только ему.

- Ламотриджин подавляет эпилептические разряды в нейроне, запирая зависимые от электрического напряжения натриевые каналы, что имеет значение в лечении фокальных эпилепсий.
- Ламотриджин блокирует высокопороговые, зависящие от напряжения кальциевые каналы, что обусловливает его эффективность при лечении первично генерализованных эпилепсий, в особенности абсансов.
- Ламотриджин блокирует пресинаптическую мембрану окончаний возбуждающих аксонов, что приводит к ограничению избыточного патологического выброса возбуждающих аминокислот — глютама-

та и аспартата, принимающих участие в эпилептогенезе.

- При постоянном приеме ламотриджин увеличивает на 25% количество тормозного нейротрансмиттера ГАМК — одного из основных факторов подавления эпилептогенеза в мозге.
- Важной особенностью ламотриджина, обусловливающей его высокий терапевтический эффект при минимуме побочных действий, считается то, что он действует только на нейроны, проявляющие эпилептическую активность, и не влияет на их нормальную активность.
- Помимо противосудорожной активности обнаружены нейропротекторные и тимолептические свойства ламотриджина.

Время полужизни препарата составляет 23–37 ч, время выравнивания концентрации — 5–6 дней при монотерапии, 2–3 дня в комбинации с фенитоином, фенобарбиталом, карбамазепином, 9–11 дней в комбинации с вальпроатами. Терапевтическая концентрация в плазме составляет 1–3 мг/л.

Фармакокинетика

После приема внутрь ламотриджин быстро и полностью абсорбируется из ЖКТ. Максимальная концентрация достигается примерно через 2,5 ч. Препарат имеет линейный фармакокинетический профиль при приеме в разовых дозах до 450 мг. Время достижения максимальной концентрации несколько увеличивается после приема пищи, однако уровень абсорбции остается неизменным. Степень связывания с белками плазмы составляет около 55%. Ламотриджин подвергается интенсивному метаболизму с образованием глюкуронидов. Может в некоторой степени усиливать свой собственный метаболизм в зависимости от дозы. Ламотриджин не влияет на системы цитохрома P450 и поэтому не изменяет фармакокинетику других противосудорожных средств. Уровень ламотриджина в плазме имеет линейную зависимость от дозы, что позволяет подбирать ее без необходимости контроля уровня препарата в плазме.

Место в терапии

- Простые и сложные парциальные припадки.
- Первично и вторично генерализованные тонико-клонические припадки.
- Абсансы.
- Атонические припадки.
- Синдром Леннокса–Гасто.
- Тоскливые депрессии (ламотриджин, являясь селективным ингибитором обратного захвата серотонина, относится к группе антидепрессантов с активирующим действием).
- Биполярные аффективные расстройства, при которых ламотриджин применяется в качестве нормотимика (в первую очередь для профилактики депрессивных фаз).

Помимо противоэпилептического действия, лечение ламотриджином приводит к улучшению когнитивных функций, настроения, поведения у больных эпилепсией с психическими нарушениями. Ламотриджин применяют как в качестве монотерапии, так и при комбинированной терапии эпилепсии. При пероральном приеме ламотриджин быстро и полностью всасывается.

Нет доказательств того, что ламотриджин способен вызывать клинически значимую индукцию или ингибирование ферментов печени, участвующих в метаболизме лекарственных препаратов. Ламотриджин может усиливать свой собственный метаболизм, однако этот эффект выражен слабо и не имеет значимых клинических последствий. Дозировка существенно различается в зависимости от сопутствующей противоэпилептической терапии.

Сочетанное назначение ламотриджина и вальпроатов часто позволяет достичь максимального эффекта, из чего некоторые исследователи делают вывод об их синергизме.

Наиболее эффективный способ избежать или свести до минимума побочные эффекты ламотриджина — наращивать

дозы препарата очень постепенно. Обычно используется 1–2-разовый прием (**табл. 13.1**)

Переносимость и побочные эффекты

Побочные эффекты:

- **дозозависимые** — головная боль, утомляемость, тошнота, головокружение, сонливость, бессонница, диплопия, тремор, нечеткость зрения, конъюнктивит, расстройства со стороны ЖКТ (рвота), а также гематологические нарушения (лейкопения, тромбоцитопения);
- **по механизму идиосинкразии** — кожные высыпания. Сыпь, чаще макулопапулезного типа, может появляться в течение первых 8 нед после начала терапии, в редких случаях появляются тяжелые кожные реакции, потенциально угрожающие жизни — синдром Стивенса–Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лаейлла). При этом аллергическое поражение капилляров приводит к нарастанию проницаемости эндотелия и периваскулярной инфильтрации, поражаются глубокие слои кожи с возникновением пузырей, кровоизлияний, изъявлений.

Кожные высыпания — часть синдрома гиперчувствительности, которая проявляется лихорадкой, лимфоденопатией, отеком лица, нарушением функции печени. Ранние признаки гиперчувствительности, например, лихорадка, лимфаденопатия, могут появиться даже при отсутствии кожных заболеваний. Характерный начальный симптом возможных кожных осложнений — катаральные явления со стороны верхних дыхательных путей в виде хриплости голоса, першения и болей в горле, кашля, насморка, слезотечения. Увеличение риска возникновения кожных высыпаний связано с:

- начально высокими дозами препарата и нарушением рекомендованной схемы увеличения доз при терапии ламотриджином;
- сопутствующим применением вальпроатов, которые увеличивают период полувыведения ламотриджина почти в 2 раза.

В случае появления кожных высыпаний прием ламотриджина необходимо отменить.

Противопоказания

- Миоклонические припадки (особенно при тяжелой младенческой миоклонической эпилепсии, реже при ювенильной миоклонической эпилепсии).
- Гиперчувствительность к препарату.

Предостережения

В связи с тем, что вальпроаты, являясь ингибиторами ферментов печени, замедля-

Таблица 13.1. Схемы терапии ламотриджином у взрослых и детей старше 12 лет

Схемы терапии	1–2 недели	3–4 недели	Поддерживающая доза
Монотерапия ламотриджином	25 мг (1 раз в день)	50 мг (1 раз в день)	100–200 мг в день (в 1–2 приема). Для достижения терапевтического эффекта доза может быть увеличена на 50–100 мг через каждые 1–2 нед
Комбинация ламотриджина и вальпроатов	12,5 мг (по 25 мг через 1 день)	25 мг (1 раз в день)	50–100 мг в день (1–2 приема). Для достижения терапевтического эффекта дозы могут повышаться на 25–50 мг через каждые 1–2 нед
Комбинация ламотриджина и АЭП, индуцирующих печеночные ферменты (карбамазепины, фенитоин, барбитураты)	50 мг (1 раз в день)	100 мг (в 2 приема)	200–400 мг в день (в два приема). Для достижения терапевтического эффекта дозы могут повышаться на 100 мг через каждые 1–2 нед

его метаболизм ламотриджина, при комбинированной терапии с ними рекомендуются не более чем половинные дозы ламотриджина сравнительно с монотерапией.

В связи с тем, что АЭП, индуцирующие печеночные ферменты (карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал), ускоряют метаболизм и увеличивают время его полувыведения приблизительно в 2 раза, при поддерживающей терапии в сочетании с вышеперечисленными препаратами дозы ламотриджина должны быть увеличены в 2 раза.

Взаимодействия

Концентрация ламотриджина в крови в большой степени зависит от ЛС, влияющих на ферменты печени системы цитохрома. Фенобарбитал, карбамазепин и фенитоин снижают уровень ламотриджина в плазме. Вальпроевая кислота значительно увеличивает его концентрацию, поэтому дозы ламотриджина при комбинации с вальпроатами должны быть в 2–4 раза ниже.

Фенитоин

Фенитоин — один из наиболее распространенных эффективных и недорогих АЭП, применяется с 1930-х гг.

Механизмы действия и фармакологические эффекты

Противоэпилептическое действие фенитоина связано с влиянием на вольтаж-зависимые натриевые каналы, а также торможением кальциевых каналов. Время полужизни препарата у детей составляет 20 ч, у взрослых — 40 ч, время выравнивания концентрации — 5–15 дней, терапевтическая концентрация в плазме — 5–20 мг/л, терапевтическая доза у детей — 7 мг/кг массы тела/сут, у взрослых — 5 мг/кг массы тела/сут.

Фармакокинетика

При пероральном приеме медленно всасывается (90% препарата, связывание с белками составляет 60–96%. Фенитоин всасывается в кишечнике и метаболизируется в печени, поэтому на его всасывание влияют физиологические изменения со стороны ЖКТ и ЛС, изменяющие моторику ЖКТ. Фармакокинетика фенитоина отличается нелинейным характером, он метаболизируется с помощью печеночных ферментов, возможности которых ограничены, и их насыщение наступает при концентрациях внутри терапевтического коридора. Поэтому, когда концентрация препарата в плазме приближается к этим показателям, время полувыведения фенитоина увеличивается с повышением концентрации в плазме. Изменять дозу препарата следует очень осторожно, так как даже небольшое изменение в дозировке вызывает значительные изменения в концентрации в плазме с высокой вероятностью побочных явлений. Аналогично при снижении дозы возможно резкое уменьшение концентрации препарата в крови с возобновлением припадков. У пожилых людей отмечено снижение метаболизма фенитоина, вследствие чего насыщение ферментов, метаболизирующих препарат, наступает при его более низкой концентрации, чем у молодых пациентов.

Фармакокинетика фенитоина отличается нелинейным характером. Изменение концентрации препарата в крови происходит быстрее, чем изменение дозы препарата при увеличении или уменьшении последней. Нелинейная фармакокинетика делает необходимым

измерение концентрации фенитоина в плазме крови с целью контроля за эффективностью лечения.

Место в терапии

Фенитоин наиболее эффективен при:

- простых парциальных припадках;
- комплексных парциальных (психомоторных) припадках;
- генерализованных тонико-клонических припадках.

Парентеральная форма фенитоина — препарат выбора для купирования эпилептического статуса (когда начальное введение бензодиазепинов не прервало припадков).

Переносимость и побочные эффекты

Побочные действия при применении фенитоина выражены чрезвычайно. К ним относят:

- аллергические реакции в течение одной недели лечения;
- зависимые от дозы побочные эффекты — головокружение, нистагм, атаксия, тремор, диплопия, дизартрия, анорексия, диспепсия, тошнота, рвота, головные боли, сонливость, агрессия, депрессия, ступор, возбуждение, снижение концентрации внимания, расстройство памяти, мегалобластная анемия, гипергликемия, гипокальциемия, остеомаляция, неонатальная геморрагия;
- при длительном лечении — необратимые повреждения мозжечка, гиперкинезы, гематотоксические нарушения, гиперплазия десен, тканей лица, гирсутизм, волчаночноподобный синдром, пятнистая пигментация лица, остеопатия, псевдолимфома, невропатии периферических нервов, сыпь, синдром Стивенса–Джонсона, контрактура Дюпюитрена, гепатотоксичность, полифиброматоз

В связи с выраженными побочными действиями фенитоин не может являться препаратом выбора для лечения эпилепсии, однако может применяться в качестве дополнительного препарата в комбинированной терапии при фармакорезистентных случаях эпилепсии.

Противопоказания

- Нарушения функции печени, почек.
- Сердечная недостаточность.
- Порфирия.

Предостережения

Применение препарата может утяжелять абсансы, миоклонические и астатические припадки, детские фокальные идиопатические эпилепсии, эпилептические энцефалопатии.

Взаимодействия

Являясь индуктором печеночных ферментов, фенитоин снижает концентрацию плазмы в крови клоназепама, ламотриджина, топирамата, карбамазепина, вальпроатов.

Клоназепам

Механизмы действия и фармакологические эффекты

Производные бензодиазепина обладают высокоспецифичным механизмом действия, взаимодействуя лишь с так называемыми бензодиазепиновыми рецепторами (БЗД-рецепторами), расположенными в ГАМК-эргической нейротрансмиттерной системе. Сродство производных бензодиазепина к этим рецепторам коррелирует с выраженностью психотропного эффекта препарата. Вследствие того, что ГАМК-эргические синапсы морфологически однородны и распространены в самых разных отделах ЦНС (кора головного мозга, мозжечок, лимбическая система, базальные ганглии, мозолистое тело и др.), бензодиазепины могут влиять на бóльшую часть функциональных образований головного мозга.

В связи с этим терапевтический эффект производных бензодиазепина — результат одновременного воздействия препарата на множество структур головного мозга, чем и определяется широкий спектр их клинической активности. Вместе с тем производные бензодиазепина воздействуют преимущественно на области головного мозга с максимальным возбуждением, так как стимулируют физиологические механизмы подавления активности большинства нейронов. Этим объясняется купирование тревоги и других расстройств, связанных с гиперактивностью нейронов (например, пароксизмальная эпилептическая активность).

Время полужизни препарата у детей составляет 13–33 ч, у взрослых — 19–42 ч, время выравнивания концентрации — 4–6 дней, терапевтическая концентрация в плазме — 0,025–0,075 мг/л. Терапевтическая доза при пероральном приеме — 0,15 мг/кг массы тела/сут.

Значительная распространенность бензодиазепинов тесно связана с широким спектром психотропной активности этих препаратов, включающих:

- анксиолитическое действие;
- гипнотическое действие;
- вегетостабилизирующее действие;
- противосудорожное действие.

Клоназепам обладает различными механизмами действия и потому эффективен при всех эпилептических припадках.

Место в терапии

- Все формы эпилептического статуса (внутривенно и ректально).
- Простые и комплексные парциальные припадки.
- Генерализованная эпилепсия с миоклонико-астатическими припадками
- Миоклонические припадки.
- Атонические припадки.
- Абсансы (типичные и атипичные).
- Помимо противоэпилептического действия, клоназепам оказывает анксиолитический, миорелаксирующий, снотворный эффекты.
- Дисфории, а также психопатоподобные и неврозоподобные состояния (взрывчатость, раздражительность, возбудимость).

Клоназепам уникален в плане воздействия на любые пароксизмы, независимо от их генеза. Это, прежде всего, относится к вегетативно-висцеральным припадкам, при которых он является препаратом выбора. Показания к применению клоназепама охватывают весь спектр тревожно-фобических расстройств. Как и другие производные бензодиазепина, клоназепам способствует редукции не только собственно тревожных проявлений (эмоциональная напряженность, раздражительность, боязливость, страх, ажитация), но и сопутствующих вегетативных нарушений (сердцебиение, тахикардия, чувство нехватки воздуха, потливость, тремор и т.д.). Использование клоназепама приводит к быстрому наступлению противотревожного эффекта, что позволяет полностью купировать панический приступ или предотвратить его в случае приема препарата непосредственно перед тем, как пациент окажется в ситуации, провоцирующей панические атаки, или при появлении первых симптомов тревоги.

Переносимость и побочные эффекты

Побочные эффекты:

- **дозозависимые**: утомляемость, сонливость, головокружение, атаксия, гиперсаливация, бронхиальная гиперсекреция, возбудимость, агрессивность, дискоординация, мышечная гипотония (особенно в начале лечения и при быстром наращивании дозы).
- **по механизму идиосинкразии**: сыпь, тромбоцитопения

Назначая клоназепам и другие производные бензодиазепина, практические врачи могут ориентироваться на

- быстрое наступление эффекта;
- сравнительную безопасность;
- отсутствие потребности в длительном наращивании стартовой дозы до терапевтической, т.е. тогда, когда необходимо быстро купировать состояние пациента, несмотря на возможность развития в дальнейшем явлений зависимости.

Противопоказания

Длительное лечение бензодиазепинами проводится строго по показаниям. Не следует назначать производные бензодиазепина:

- больным с признаками злоупотребления психоактивными веществами и алкоголем и зависимостью от них в анамнезе (у них высока вероятность формирования зависимости и синдрома отмены);
- лицам с эмоционально неустойчивым и пассивно-зависимым типом личностных расстройств;
- во время длительной терапии бензодиазепинами целесообразно предусмотреть периодическую замену одного препарата на другой, что позволяет редуцировать риск формирования зависимости.

Перед уменьшением дозы препарата целесообразно заменить один бензодиазепиновый транквилизатор с коротким периодом полувыведения на другой, обладающий более длительным периодом полувыведения в эквивалентных или даже несколько более высоких дозах.

Сокращению срока уменьшения дозы клоназепама и улучшению переносимости отмены лечения способствует также карбамазепин в дозе 400–600 мг/сут.

Предостережения

Особенно осторожно следует назначать клоназепам при нарушении функции дыхания, печени и почек, легочной недостаточности у пожилых. При резкой отмене возможно учащение припадков, развитие эпилептического статуса.

Как и у всех бензодиазепинов, при использовании клоназепама высока вероятность развития зависимости и привыкания, поэтому максимальная длительность его применения составляет 8–12 мес.

Этосуксимид

Механизм действия и фармакологические эффекты

Противоэпилептическое действие этосуксимида связано в основном с влиянием на вольтаж-зависимые кальциевые каналы (Т-каналы) и торможение возбуждающих трансмиттеров в таламусе. Время полужизни препарата у детей составляет 35 ч, у взрослых — 55 ч. Время выравнивания концентрации у детей составляет 2–8 дней, у взрослых — 8–10 дней. Терапевтическая концентрация в плазме — 40–100 мг/л, терапевтическая доза у детей — 30 мг/кг массы тела/сут, у взрослых — 20 мг/кг/сут.

Фармакокинетика

При пероральном приеме этосуксимид всасывается быстро и почти полностью, незначительно связывается с белками плазмы крови, метаболизируется в печени, имеет незначительную гепатотоксичность, что важно в педиатрической практике. Препарат не влияет на ферменты печени и, таким образом, не вызывает изменения концентрации других АЭП в крови, выводится преимущественно с мочой. Хорошо проникает через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры.

Место в терапии

- Простые абсансы.
- Миоклонико-астатические, миоклонические припадки.
- Эпилептические энцефалопатии.

Переносимость и побочные эффекты

Побочные эффекты:

- **дозозависимые** — тошнота, анорексия, рвота, сонливость, головная боль, возбуждение;
- **по механизму идиосинкразии** — сыпь, мультиформная эритема, синдром Стивенса–Джонсона, агранулоцитоз, апластическая анемия, нарушение функции печени и почек, волчаночноподобный синдром.

Противопоказания

- Печеночная и почечная недостаточность.
- Беременность.

Предостережения

При приеме препарата следует отказаться от грудного вскармливания, так как при кормлении у женщины до 90% препарата попадает в грудное молоко.

Не следует применять препарат при сочетании абсансов с генерализованными тонико-клоническими припадками, поскольку этосуксимид может вызвать учащение последних.

Барбитураты

Фенобарбитал (люминал) был синтезирован в 1862 г Адольфом фон Баером, внедрен в медицинскую практику под именем барбитал, с 1912 г. применяется как фенобарбитал. До 1970-х гг. барбитураты применяли в качестве противотревожных и снотворных ЛС, однако в связи с выраженными побочными действиями они были заменены на бензодиазепины.

Противоэпилептическое действие фенобарбитала было обнаружено при назначении препарата в качестве снотворного больным эпилепсией.

Механизмы действия и фармакологические эффекты

Противоэпилептическое действие фенобарбитала связано с влиянием на вольтаж-зависимые натриевые каналы и рецепторы ГАМК. Время полужизни у детей составляет 20 ч, у взрослых — 40 ч, время выравнивания концентрации — 5–15 дней, терапевтическая концентрация в плазме — 5–20 мг/л, терапевтическая доза у детей — 7 мг/кг массы тела/сут, у взрослых — 5 мг/кг массы тела/сут.

Фармакокинетика

При пероральном приеме медленно всасывается 75–85% фенобарбитала, связывание с белками составляет 50% у взрослых и 30–40% у детей. Препарат хорошо проникает через плаценту, метаболизируется в печени, выводится почками.

Место в терапии

- Фокальные и вторично генерализованные тонико-клонические припадки.
- Лечение эпилептического статуса (внутривенное введение).

Лечение фенобарбиталом начинают с дозы 90 мг в вечернее время, медленно повышая до поддерживающей дозы 90–120 мг. Детям назначают в дозе 3–5 мг/кг/сут.

Лечение примидоном начинают с дозы 100–120 мг в вечернее время, медленно увеличивая дозу до 750–1000 мг. Детям препарат назначают в дозе 12–23 мг/кг/сут.

Лечение бензобарбиталом назначают с постепенного увеличения дозы до 300–600 мг/сут в 3 приема, детям — 4–6 мг/кг/сут.

Переносимость и побочные эффекты

Психическая и физическая зависимость, сонливость, утомляемость, усталость, вялость, тошнота или рвота, нарушение сна, в том числе кошмарные сновидения, депрессия, агрессивность, ухудшение памяти, импотенция, атаксия, головокружение, боли в мышцах и суставах. Кожная сыпь, токсический эпидермальный некроз, гепатотоксичность, тератогенность, повышение температуры тела.

Фенобарбитал оказывает седативное действие, нарушает когнитивные функции и влияет на поведение. При длительном применении препарат вызывает лекарственную зависимость.

Противопоказания

Рекомендуется избегать назначения фенобарбитала при заболеваниях печени.

Предостережения

При регулярном приеме возможны кровотечения у новорожденных, увеличение риска развития опухоли мозга у детей. На период лечения необходимо воздерживаться от вождения автотранспорта и других занятий, требующих повышенного внимания. При приеме препарата следует контролировать картину крови, функции печени, почек. Запрещен прием алкоголя на период лечения, недопустимо резкое прекращение лечения.

Взаимодействия

Относясь к категории АЭП, индуцирующих систему цитохрома P450, фенобарбитал снижает эффективность пероральных контрацептивов, поэтому во время его приема рекомендуется дополнительно пользоваться другими методами контрацепции. По этой же причине препарат может приводить к дефициту у новорожденного витамина К. Фенобарбитал снижает концентрацию в плазме карбамазепина, клоназепама, ламотриджина, фенитоина, вальпроатов, иногда этосуксимида.

Фенобарбитал снижает эффективность пероральных антикоагулянтов, теофиллина, антибиотиков, трициклических антидепрессантов, фенотиазинов.

Леветирацетам

В 1992 г. обнаружено антиконвульсивное действие леветирацетама, с 1995 г. начались клинические исследования. Препарат лицензирован в США в 1999 г., в России — 2003 г.

Механизмы действия и фармакологические эффекты

К настоящему времени известны следующие механизмы противоэпилептического действия леветирацетама.

- Регуляция выделения нейротрансмиттера из синаптических пузырьков посредством взаимодействия с активным гликопротеином синаптических везикул.
- Усиление ГАМК-эргического и глицинергического торможения блокированием эффекта цинка и карболинов, восстановление притока хлоридов через ГАМК и глициновые рецепторы и стабилизация мембраны нейронов.
- Блокирование эпилептических разрядов, вызванных бикукуллином.
- Торможение высоковольтных кальциевых каналов.
- Подавление пароксизмальных деполяризационных сдвигов и эпилептических спайковых разрядов нейронов гиппокампа.
- Блокирование киндлинговой эпилептогенной экспрессии генов.
- Подавление эпилептиформной активности и эпилептической синхронизации нейронов.
- Нейропротекция в отношении эксайтоксического действия активации NMDA-рецепторов.

Период полувыведения препарата составляет 7±1 ч, время выравнивания концентрации — 2 дня, концентрация в плазме после приема 1000 мг через 1,3 ч — 31 мкг/мл, терапевтическая доза пациента старше 12 лет — 500 мг 2 раза в сутки, допустимая доза — 1500 мг 2 раза в сутки.

Фармакокинетика

Леветирацетам — производное пирролидина, препарат создан на основе пирацетама. Препараты этой группы обладают психотропными и ноотропными свойствами, являются нейропротекторами, т.е. оказывают положительное влияние на когнитивные функции. У леветирацетама не отмечено тератогенного, мутагенного или канцерогенного действий.

Препарат имеет линейную фармакокинетику, не метаболизируется в печени (в силу чего лишен аутоиндукции). Леветирацетам быстро и почти полностью всасывается после перорального приема в дозах от 250 до 500 мг, поэтому применяется для купирования эпилептического статуса. Препарат практически не связывается с белками плазмы (менее 10%). Период полувыведения — 6–8 ч, препарат выводится почками в неизмененном виде или в виде неактивного метаболита. Абсолютная биодоступность при пероральном приеме близка к 100%. Уникальность препарата состоит в том, что он не воздействует на традиционные мишени АЭП, не изменяет электрофизиологические характеристики неизмененных нейронов, но подавляет эпилептические реакции патологически измененных нейронов, являясь, таким образом, высокоселективным АЭП, угнетающим только эпилептические разряды.

Место в терапии

Экспериментальные данные свидетельствуют о низком уровне тератогенности леветирацетама, поэтому препарат широко применяют для лечения беременных. В качестве препарата первого выбора применяется для лечения миоклонических припадков (в первую очередь при юношеской миоклонической эпилепсии). Препарат применяется для лечения всех форм эпилепсии, эпилептических энцефалопатий, рефрактерного эпилептического статуса.

Показания для применения:

- монотерапия парциальных припадков у взрослых и детей после 4 лет;
- дополнительная терапия миоклонических припадков при юношеской миоклонической эпилепсии после 12 лет
- монотерапия парциальных припадков у взрослых;
- дополнительная терапия первично-генерализованных судорожных припадков с 12 лет.

Начальная лечебная доза — 500 мг 2 раза в сутки. В зависимости от клинической реакции и переносимости суточная доза может быть увеличена до 1500 мг 2 раза в сутки. Увеличение дозы на 500 мг осуществляется каждые 2–4 нед. Доза препарата, при которой развиваются токсические эффекты, во много раз превосходит эффективную противосудорожную дозу. Показатели безопасности леветирацетама выше, чем у других АЭП.

Переносимость и побочные эффекты

Побочные явления наблюдаются реже, чем у других АЭП. Могут отмечаться сонливость, астения, головокружение, реже — головная боль, анорексия, диарея, диспепсия, тошнота, депрессия, эмоциональная неустойчивость, агрессивность, бессонница, нервозность, тремор, кожная сыпь, диплопия.

Взаимодействия

Леветирацетам не влияет на обмен других ЛС, так как является энзиминдифферентным препаратом (т.е. ни индуктором, ни ингибитором печеночных ферментов). Снижения эффективности пероральных контрацептивов при совместном использовании с леветирацетамом не происходит.

Окскарбазепин

Механизмы действия и фармакологические эффекты

Окскарбазепин быстро метаболизируется цитозольными ферментами печени. Фармакологическая активность обусловлена действием метаболита окскарбазепина. Механизм действия окскарбазепина и его активного метаболита (моногидроксипроизводного) связан с блокадой потенциалзависимых натриевых каналов, повышением проводимости ионов калия и модуляцией кальциевых каналов с последующим ингибирующим действием на высвобождение нейротрансмиттеров (глютаматергической активности).

Фармакокинетика

Окскарбазепин обладает сходным с карбамазепинами терапевтическим профилем, но характеризуется лучшей переносимостью, отсутствием индукции печеночных ферментов и аутоиндукции, меньшим спектром и выраженностью аллергических реакций. Время полувыведения моногидрооксидеривата составляет 8–10 ч, окскарбазепина — 1–2,5 ч. Время выравнивания концентрации — 2–3 дня, терапевтическая доза у детей — 10–30 мг/кг массы тела, у взрослых — 10–40 мг/кг массы тела (600–240 мг/сут).

Место в терапии

Окскарбазепин применяют для начальной терапии, при переходе с других препаратов и в комбинированной терапии. Препарат показан при парциальной эпилепсии в возрасте от 0 мес и старше, эффективен в различных группах пациентов — у детей, подростков, пожилых и женщин.

Спектр психофармакологической активности окскарбазепина:

- лечение эпилептических припадков (простые и сложные парциальные, вторично генерализованные тонико-клонические);
- предотвращение болевых приступов при невралгии тройничного нерва;
- нормотимическое действие (поддерживающая терапия биполярных аффективных расстройств);
- антиманиакальный эффект (лечение острых маниакальных состояний);

- транквилизирующее действие;
- антиагрессивный эффект;
- устранение поведенческих расстройств, сопутствующих эпилептическим припадкам.

Рекомендованная средняя доза препарата — 600–1200 мг/сут, доза может быть увеличена до 2400 мг/сут. Начальная доза — 600 мг/сут (по 300 мг 2 р/сут), дозу следует повышать на 300–600 мг/сут с интервалом в 1 нед.

Переносимость и побочные эффекты

- Нервная система — астения, утомляемость, головокружение, диплопия, головная боль, сонливость, возбуждение, нарушение концентрации внимания, атаксия, эмоциональная лабильность, нистагм, тремор.
- Сердечно-сосудистая система — нарушение ритма и проводимости (АВ-блокада).
- Пищеварительная система — тошнота, рвота, запоры, боли в животе, диарея.
- Кроветворение — иногда лейкопения, очень редко тромбоцитопения.
- Обмен веществ — часто возник[illegible] натриемия.
- Кожные реакции — акне, алопеция сыпь, иногда крапивница.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к окскарбазепину.

Предостережения

С осторожностью препарат назначают больным с повышенной чувствительностью к карбамазепину, так как приблизительно у 30% этих пациентов могут развиваться реакции гиперчувствительности

Взаимодействия

Окскарбазепин характеризуется минимальным фармакокинетическим взаимодействием с другими АЭП — незначительно снижает концентрацию карбамазепинов, увеличивает концентрацию фенитоина и фенобарбитала.

Прегабалин

С мая 2005 г. прегабалин зарегистрирован для лечения фокальных эпилептических припадков, парциальных припадков с вторичной генерализацией и нейропатической боли.

Механизмы действия и фармакологические эффекты

- Способствует повышению уровня ГАМК посредством активации ГАМК β-рецептора. Молекула прегабалина представляет собой аналог ГАМК, что обеспечивает его проникновение через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ).
- Действует на вольтаж-зависимые кальциевые каналы и уменьшает приток кальция в пресинаптические окончания гипервозбужденных нейронов.
- Уменьшает выброс возбуждающих нейромедиаторов.
- Модулирует активность гипервозбудимых нейронов, составляющих основу эпилептического фокуса.

Период полувыведения препарата составляет 6,3 ч, время выравнивания концентрации — 24–48 ч, терапевтическая доза у больных старше 17 лет — 150–600 мг/сут.

Фармакокинетика

Препарат имеет линейный фармакокинетический профиль в терапевтическом диапазоне 150–600 мг/сут. Биодоступность очень высокая (более 90%) и не зависит от принятой дозы. Период полужизни прегабалина — 6,3 ч, что дает возможность двукратного дозирования препарата. Прегабалин не метаболизируется в печени, не связывается с белками плазмы, выводится почти в неизмененном виде почками (98%). Использование прегабалина не требует мониторинга концентрации препарата в крови.

Место в терапии

Прегабалин показан для лечения парциальных эпилептических припадков в составе комбинированной терапии у взрослых, нейропатической боли (диабетические периферические нейропатии, постгерпетические невралгии), генерализованных тревожных расстройств и социальных фобий у взрослых.

Противоэпилептический эффект развивается быстро: уже через неделю лечения может наблюдаться значимое снижение частоты припадков. Минимальная эффективная доза составляет 150 мг/сут, максимальная — 600 мг/сут.

Переносимость и побочные эффекты

Головокружение, сонливость, реже эйфория, спутанность сознания, снижение либидо, раздражительность, атаксия, нарушение внимания, координации, ухудшение памяти, тремор, дизартрия, парестезия, диплопия, сухость во рту, запор, метеоризм, отеки, увеличение массы тела

Взаимодействия

Прегабалин полностью лишен энзим-индуцирующей или ингибирующей активности, поэтому обладает низкими возможностями взаимодействия с другими ЛС.

Лакосамид

Применение лакосамида было одобрено в европейском сообществе в 2008 г.

Механизмы действия и фармакологические эффекты

Точный механизм противоэпилептического действия лакосамида не установлен. Препарат избирательно усиливает медленную инактивацию натриевых каналов, блокируя на длительное время пароксизмальные деполяризационные сдвиги и высокочастотные залпы-разряды, лежащие в основе эпилептогенеза, что приводит к затуханию эпилептического очага.

Период полувыведения препарата составляет 13 ч, время выравнивания концентрации — 3 дня.

Фармакокинетика

Лакосамид быстро и полностью всасывается после приема внутрь, характеризуется линейной дозозависимостью. Биодоступность лакосамида в таблетках составляет 100%. Максимальная концентрация достигается через 0,5–4 ч, прием пищи не влияет на скорость и степень всасывания. Связывание препарата с белками плазмы крови составляет менее 15%. 95% дозы выводится через почки, как в неизмененном виде (около 40%), так и в виде метаболитов, не обладающих фармакологической активностью.

Место в терапии

Лакосамид применяют в качестве дополнительной терапии при лечении парциальных, в том числе со вторичной генерализацией припадков у больных с фокальной эпилепсией от 16 лет и старше.

Терапевтическая доза: начиная с 50 мг 2 раза в день, еженедельно увеличивается на 100 мг. Максимальная доза — 400 мг/сут (200 мг 2 раза в день).

Переносимость и побочные эффекты

Головокружение, головная боль, тошнота, диплопия. Применение лакосамида сопровождается дозозависимым удлинением интервала PR на ЭКГ.

Предостережения

Препарат рекомендуется применять с осторожностью у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, нарушениями сердечной проводимости, сердечной недостаточностью, инфарктом миокарда в анамнезе, у пожилых людей с повышенным риском заболевания сердца, а также в комбинации с препаратами, вызывающими удлинение интервала PR на ЭКГ (карбамазепином, ламотриджином, прегабалином), и антиаритмическими препаратами I класса. Существует небольшой риск возникновения суицидальных мыслей и суицидального поведения

Сводные сведения о фармакологических свойствах АЭП представлены в **табл. 13.2**.

Таблица 13.2. Фармакологические свойства противоэпилептических препаратов

Название	Время полувыведения, ч	Время выравнивания концентрации, дни	Терапевтическая концентрация в плазме, мг/л	Терапевтическая доза, мг/кг массы тела/сут
Карбамазепины	10–12	4–7	3–12	Дети — до 30, взрослые — до 20
Вальпроаты	17	2–4	30–120	Дети — 20–30, взрослые — 15–20
Топирамат	20	4–8	2–12	Старше 2 лет — 3–6, старше 12 лет — 200–400 мг/сут
Ламотриджин	23–37	5–6 (монотерапия); 2–3 (комбинация с фенитоином, фенобарбиталом, карбамазепином); 9–11 (комбинация с вальпроатами)	1–3	Монотерапия — 100–200 мг; комбинация с фенитоином, фенобарбиталом, карбамазепином — 200–400 мг; комбинация с вальпроатами — 50–100 мг
Фенитоин	Дети — 20, взрослые — 40	5–15	5–20	Дети — 7, взрослые — 5
Клоназепам	Дети — 13–33, взрослые — 19–42	4–6	0,025–0,075	0,15
Этосуксимид	Дети — 35, взрослые — 55	Дети — 2–8, взрослые — 8–10	40–100	Дети — 30, взрослые — 20
Барбитураты	Дети — 20, взрослые — 40	5–15	5–20	Дети — 7, взрослые — 5
Леветирацетам	7±1 ч	2	После приема 1000 мг через 1,3 ч — 31	Дети старше 12 лет — 1000, максимальная доза — 3000 мг
Окскарбазепин	Окскарбазепин — 1–2,5; моногидроокси-дериват — 8–10	2–3	—	Дети — 10–30, взрослые — 10–40 (600–2400 мг/сут)
Прегабалин	6,3	1–2	—	После 17 лет — 150–600 мг/сут
Лакосамид	13	3	—	После 16 лет: начальная доза — 100 мг/сут, максимальная доза — 400 мг/сут

Список литературы

1. Бондаренко И.Н., Киссин М.Я. Применение прегабалина и сертралина в комплексной терапии больных парциальной эпилепсией с депрессивными и тревожными расстройствами // Журнал неврологии и психиатрии. — 2012. — №5. — С. 29–36.
2. Бурд С.Г. Роль топирамата в лечении эпилепсии // Журнал «Эпилепсия и пароксизмальные состояния». — 2012. — Т. 4. — №1. — С. 3–12.
3. Бурд С.Г., Крикова Е.В., Бадалян О.Л. и др. Прегабалин в поле терапии парциальной эпилепсии // Журнал неврологии и психиатрии. — 2009. — №7. — С. 96–98.
4. Воробьева О.В. Эффективность новейшего антиконвульсанта прегабалина в терапии эпилептических фокальных припадков // Consilium medicum. — 2007. — №8. — С. 4–16.
5. Гусев Е.И., Белоусов Ю.Б., Гехт А.Б. и др. Лечение эпилепсии: рациональное дозирование антиконвульсантов. — СПб: Речь. — 201 с.
6. Зенков Л.Р. Депакин в лечении эпилепсии. — М., 2002. — 106 с.
7. Зенков Л.Р. Кеппра в лечении эпилепсии. — М., 2007. — 49 с.
8. Зенков Л.Р. Ламиктал в лечении эпилепсии. — М., 2006. — 37 с.
9. Зенков Л.Р. Эпилепсия. Диагноз и лечение. Руководство для врачей. — М., 2012. — 169 с.
10. Калинин В.В. Препарат леветирацетам (кеппра) в эпилептологии // Журнал неврологии и психиатрии. — 2007. — №3. — С. 74–77.
11. Карлов В.А., Власов П.Н. Эффективность кеппры в составе комплексной терапии при фармакорезистентной эпилепсии у взрослых // Журнал неврологии и психиатрии. — 2005. — №7. — С. 38–44.
12. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин. Руководство для врачей. — М., 2012.
13. Лебедева А.В., Ковалева И.Ю., Хомутов В.Е. и др. Основные факторы, определяющие выбор противоэпилептических препаратов в режиме политерапии у взрослых пациентов, и особенности лечения фокальной эпилепсии некоторыми новыми препаратами // Журнал неврологии и психиатрии. — 2011. — №10. — С. 35–42.
14. Мильчакова Л.Е., Гехт А.Б. Эффективность и безопасность нового противоэпилептического препарата лакосамид у больных фокальной эпилепсией (данные двойных слепых плацебо-контролируемых исследований) // Журнал неврологии и психиатрии. — 2010. — №3. — С. 39–43.
15. Применение противоэпилептических препаратов нового поколения в психоневрологической практике. Пособие для врачей. — М., 2006. — 20 с.
16. Рудакова И.Г. Фармакотерапия эпилепсии: применение топирамата в стартовой и дополнительной терапии // Журнал неврологии и психиатрии. — 2012. — №6. — С. 58–64.
17. Формулярный подход к назначению антиэпилептических препаратов в нейропедиатрии. Методическое пособие для детских неврологов. — М., 2005. — 28 с.
18. Andersohn F., Rene S., Stefan N. et al. Use of antiepileptic drugs in epilepsy and the risk of self-harm or suicidal behavior // Neurology. — 2010. — Vol. 75. — P. 335–340.
19. Crompton Douglas E., Ingrid E. et al. Familian mesial temporal lobe epilepsy: a benign epilepsy syndrome showing complex inheritance // Brain. — 2010. — Vol. 133. — P. 3221–3231.
20. Diagnosis, use of antiepileptic drugs, and risk for suicide // J. Watch Psychiatry. — 2010. — Vol. 1.
21. FDA Calls for Suicidality Warning on All Antiepileptic Drug Psysician's First Watch, Dec 2008. — 2008. — 1.
22. Fisher R.S., Van Emde Boas W., Blume W. et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the Internationsl Bureau for Epilepsy (IBE) // Epilepsia. — 2005. — Vol. 46. — P. 470–472.
23. Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B. et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic

drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndrome // Epilepsia. — 2006. — Vol. 476. — P. 1094–1120.

24. Gubbons R.D., Kwan H. et al. Relationship between antiepileptic drugs and suicide attempts in patients with bipolar disorder // Arch.Gen. Psychiatry. — 2009. — Vol. 66. — P. 1354–1360.

25. Guerrini R. Valproate as a mainstay of therapy for pediatric epilepsy // Pediatr. Drugs. — 2006. — Vol. 8 — P. 113–129.

26. Hart Y.M., Sandler J.W. Epilepsy. — 2nd ed. — Merit Publishing International, 2008.

Глава 14. Электросудорожная терапия при психических заболеваниях и рациональная психофармакотерапия

Указатель описаний ЛС

Аминофиллин
Арипипразол
Атропин
Венлафаксин
Галоперидол
Гексобарбитал
Зуклопентиксол
Камфора
Кветиапин
Кетамин
Клозапин
Клозапин
Кофеин
Ламотриджин
Лоразепам
Миртазапин
Натрия хлорид
Оланзапин
Пирацетам
Пропанидид
Пропофол
Рисперидон
Суксаметония йодид
Суксаметония хлорид
*Сукцинилхолин**
Сульпирид
Теофиллин
Тиопентал натрия
*Физостигмин**
Флупентиксол
Флуфеназин
Этомидат

Несмотря на бурное развитие психофармакологии, появление новых генераций антидепрессантов и антипсихотиков, электросудорожная терапия (ЭСТ) остается по праву одним из эффективных методов терапии при психических расстройствах. И сегодня, имея почти восьмидесятилетнюю историю, ЭСТ — наиболее действенный метод лечения аффективных расстройств. Следует подчеркнуть, что в современных условиях ЭСТ является и одним из наиболее безопасных методов биологической терапии. В последнее десятилетие отмечается возврат интереса к ЭСТ, что обусловлено, с одной стороны, появлением значительного числа резистентных к фармакотерапии больных. Так, по разным оценкам от 30 до 60% людей, страдающих депрессией, не поддаются традиционным методам лечения (терапия психотропными препаратами, психотерапия и др.). В то же время длительное использование психофармакологических средств приводит к увеличению числа побочных эффектов и осложнений, что препятствует продолжению адекватного лечения.

В современных условиях ЭСТ может проводиться как в стационаре, так и в амбулаторных условиях. Умелое сочетание ЭСТ и психофармакотерапии может помочь существенной части пациентов, считавшихся до этого резистентными. Своевременное назначение ЭСТ может оказаться спасительным в особо тяжелых случаях — фебрильная шизофрения, злокачественный нейролептический синдром, а также резко сократить время пребывания в стационаре психотических больных из-за быстрого наступления терапевтического эффекта.

Показания и противопоказания

За время своей почти 80-летней истории показания и противопоказания к ЭСТ претерпевали определенные изменения.

На сегодняшний день сформировались фундаментальные положения, на основе которых разрабатываются показания для назначения ЭСТ.

- ЭСТ имеет терапевтический тропизм к определенным психопатологическим синдромам (депрессивным и кататоническим).

- Эффективность ЭСТ при определенных нозологических формах определяется присутствием эндогенных механизмов, цикличностью возникновения и пароксизмальной активностью мозга.
- ЭСТ имеет показания не только в психиатрии, но и в неврологии и наркологии.
- Ни при одном психическом заболевании нельзя быть полностью уверенным в том, что ЭСТ не принесет пользы.

На **рис. 14.1** приведены основные показания для проведения ЭСТ.

Можно выделить группу психических расстройств — нозологических форм, которые в большей или меньшей степени подвержены лечебному действию ЭСТ. К ним относят:

- биполярное аффективное расстройство;
- рекуррентное депрессивное расстройство;
- шизоаффективное расстройство;
- шизофрению;
- инволюционные психозы;
- органические психические расстройства;
- алкогольные психозы;
- психотические состояния при эпилепсии (дисфории, депрессии, синдромы помраченного сознания, кататоноподобные синдромы и пр.).

Учитывая, что ЭСТ, как и другие методы биологической терапии, в большей степени действует на определенные психопатологические синдромы, а не на собственно нозологические формы, перечень синдромов, при которых возможен положительный эффект ЭСТ, следующий:

- депрессия (чем более биологический характер имеет депрессия, тем больше шансов на успех от ЭСТ);
- кататония, в том числе онейроидная;
- аффективно-параноидные синдромы;
- галлюцинаторные и бредовые синдромы;
- синдромы, в структуру которых входят беспокойство, страх, тревога;

Первичные показания	• Нарушения настроения, мышления и двигательные расстройства, тяжесть которых служит основанием для активной терапии и при которых необходим быстрый эффект от лечения • Рецидивирующие заболевания, у которых ранее отмечалась недостаточная реакция на медикаментозное лечение и хороший эффект от ЭСТ • Предпочтение пациента
Вторичные показания	• Нарушения настроения, мышления и двигательные расстройства, которые не поддаются другим видам терапии (1–2 безуспешных курса лекарственной терапии, с достаточно длительным применением адекватных дозировок) и для которых ЭСТ считается эффективной • Выраженные побочные эффекты психофармакотерапии
Экстренные показания	• Фебрильная кататония, ЗНС, депрессия с неукротимым стремлением к самоубийству и/или самоповреждению, различные психотические состояния с упорными отказами от пищи и воды, из-за чего нарастают обезвоживание и соматовегетативные расстройства

Рис. 14.1. Показания для проведения электросудорожной терапии

- маниакальные состояния;
- смешанные и быстроциклические аффективные состояния.

Противопоказания для проведения ЭСТ. В связи с совершенствованием техники проведения ЭСТ круг противопоказаний со временем существенно сузился, что позволило специалистам утверждать, что на сегодняшний день абсолютных противопоказаний к ЭСТ не существует. Единственное **относительное противопоказание к ЭСТ** — наличие большой нестабильной внутричерепной опухоли (или другого объемного процесса) с выраженным повышением внутричерепного давления и высоким риском вклинения ствола в большое затылочное отверстие. При решении вопроса назначения ЭСТ нужно ответить на один вопрос: в каком случае риск больше — при применении ЭСТ или при отказе от нее?

Тем не менее, существует целый ряд **факторов риска** при проведении ЭСТ, на которые следует обращать пристальное внимание, чтобы они не превратились в осложнения лечения. К ним относят:

- аневризму церебрального сосуда;
- острое расстройство мозгового кровообращения;
- субдуральное кровоизлияние;
- опухоли мозга;
- черепно-мозговые травмы, в том числе состояния после операций на головном мозге;
- тяжелую сердечно-сосудистую патологию: ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь 2–3-й степени, ревматическое поражение сердца, аневризмы сердца и аорты, пороки сердца, застойная сердечная недостаточность, состояния после кардиохирургических операций;
- бронхиальную астму и хронические обструктивные заболевания легких;
- онкологические заболевания;
- глаукому и состояния после глазных операций;
- переломы длинных трубчатых костей;
- остеопороз.

Для выявления факторов риска требуется, во-первых, достаточной полный сбор соматоневрологического анамнеза, а во-вторых, дополнительное обследование больного перед процедурой.

Разработаны **стандарты обследования больных** перед проведением ЭСТ. К ним относят следующие:

- клинические анализы крови и мочи;
- электрокардиография;
- флюорография или рентгенография грудной клетки;
- осмотр стоматолога;
- консультация терапевта;
- консультация хирурга;
- консультация невропатолога;
- консультации гинеколога, оториноларинголога, офтальмолога и других специалистов в случаях очевидной патологии.

Необходимость проведения всех предложенных диагностических процедур в настоящее время ставится под сомнение. В США были разработаны **подходы к обследованию** перед ЭСТ, которые представляются более адекватными на сегодняшний день.

- Для молодых физически здоровых лиц — общий анализ крови, исследование концентраций калия и натрия в крови, электрокардиография. Для женщин — дополнительно проведение теста на беременность.
- По особым показаниям — углубленное исследование сердечно-сосудистой и дыхательной систем, а также ЭЭГ и визуализационные исследования головного мозга.
- Полезным признается исследование когнитивных функций — до и в процессе ЭСТ.

Главное, что обращает на себя внимание в американских подходах, — это идея об индивидуализации обследования и определение в каждом случае его разумного минимума.

Особо следует остановиться на случаях, связанных с экстренными, порой жизненными показаниями для ЭСТ. Очевидно, что на плановое обследование больного в этой ситуации нет времени. Поэтому факт вынужденного недообследования должен быть мотивированно отражен в заключении больничной комиссии, санкционирующей проведение ЭСТ. Это же касается и обычного в таких случаях отсутствия информированного согласия.

Эффективность электросудорожной терапии

Депрессия

[illegible] выше, основное состояние — [illegible] — депрессия, [illegible] эффективности данного вида терапии находится в пределах 70–87,8%, т.е. может быть [illegible] как высокая. Наибольшую эффективность ЭСТ [illegible] при тяжелой депрессии психотической [illegible] эффективность ЭСТ в комбинации с антидепрессантами при терапевтически резистентной [illegible] может быть использована на любом [illegible] тяжелой депрессии при высоком риске суицида. В [illegible] серьезных метаанализах сделаны следующие [illegible]

- ЭСТ – высокоэффективный краткосрочный [illegible] лечения депрессии (по сравнению с плацебо-ЭСТ),
- ЭСТ чаще эффективнее фармакотерапии антидепрессантами (трициклическими, ингибиторами моноаминоксидазы);
- билатеральная ЭСТ несколько эффективнее унилатеральной;
- высокие дозы при ЭСТ эффективнее низких доз.

Таким образом, говоря об эффективности ЭСТ при депрессии, можно сделать однозначный вывод: ЭСТ — проверенный метод для лечения депрессии, включая резистентные формы.

Шизофрения

Шизофрения оставалась основным показанием для ЭСТ до 1960-х гг. Современные доказательные исследования показали, что эффективность монотерапии ЭСТ при шизофрении оказалась ниже, чем при лечении антипсихотиками. Сегодня за исключением нескольких центров в развивающихся странах и Восточной Европе (например, в Венгрии), ЭСТ редко используется для лечения шизофрении. Вместе с тем, кататония как синдром вне шизофрении возродила интерес к современным исследованиям ЭСТ как наиболее эффективного метода.

На сегодняшний день результаты исследований, посвященных эффективности ЭСТ при шизофрении, носят противоречивый характер. Согласно современным взглядам, проведение ЭСТ у пациентов, страдающих шизофренией, особенно непрерывно прогредиентными формами, в качестве монотерапии признано неэффективным. При этом сочетание ЭСТ с психофармакотерапией рассматривается в качестве одного из лечебных подходов для преодоления терапевтической резистентности. Доказана целесообразность применения

ЭСТ с атипичными антипсихотиками. При этом такое комбинированное лечение хорошо переносится и не повышает вероятности побочных эффектов.

Особо следует остановиться на применении ЭСТ при острой кататонии.

С всей очевидностью можно утверждать, что фебрильная кататония и злокачественный нейролептический синдром (ЗНС) — абсолютное показание для немедленной ЭСТ. Клинический опыт показывает, что ЭСТ более эффективна, чем бензодиазепины в лечении острых симптомов кататонии в целом и при шизофрении в частности. По мнению ряда авторов, ЭСТ — терапия первой линии для лечения кататонии вне зависимости от психиатрического диагноза. Кроме того, было показано, что комбинация лоразепама и ЭСТ оказалась эффективнее при лечении кататонии, чем монотерапия (ЭСТ или лоразепам) в пяти исследованиях. В клинике проявления кататонии могут быть связаны с депрессией. Кататонические симптомы могут встречаться у пациентов с аффективными расстройствами, и их наличие рассматривается как предиктор хорошего эффекта ЭСТ.

Таким образом, в большинстве исследований показана эффективность использования ЭСТ в сочетании с психофармакотерапией у больных шизофренией. Доказанной считается высокая эффективность ЭСТ при различных проявлениях острой кататонической симптоматики.

Маниакальные состояния

Имеются данные о высокой (80%) эффективности применения ЭСТ при мании в рамках биполярного расстройства. Американская психиатрическая ассоциация в своем руководстве рекомендует использовать ЭСТ для лечения маниакальных эпизодов исключительно в случаях, потенциально угрожающих жизни больного (например, от физического истощения), либо в ситуации терапевтической резистентности мании к психофармакологии. Что касается смешанных состояний в рамках биполярного расстройства, то имеется три исследования, показавшие высокую эффективность ЭСТ при этих состояниях. Очевидно, роль ЭСТ в терапии этих расстройств оказывается явно недооцененной. Это же относится и к использованию ЭСТ для терапии быстрых циклов в рамках биполярного расстройства, поскольку о бесспорной эффективности метода говорится лишь в единичных работах.

ЭСТ крайне редко используется в детском и подростковом возрасте. Тем не менее имеются работы, свидетельствующие, что ЭСТ также эффективна у молодых, как и у взрослых и имеет те же показания и противопоказания. Метаанализ 59 случаев за период 1985–2009 гг. показал безопасность и эффективность ЭСТ при лечении кататонии у детей и подростков. При использовании ЭСТ у детей и подростков следует учитывать, что у них меньше судорожный порог и начальная доза.

В целом, критериями эффективной ЭСТ могут служить следующие показатели:

- средний курс не более 8 сеансов;
- ремиссия у 80% пациентов;
- рецидив менее, чем у 20% пациентов через 1 мес после курса.

Проведение курса электросудорожной терапии

Современные требования к проведению [illegible] в лучшем варианте предполагают наличие [illegible] бригады, состоящей из 4–5 человек: [illegible] врача-психиатра, одного врача-анестезиолога и двух психиатрических медсестер.

Помещение для ЭСТ следует выбирать в [illegible] ствии с возможностями стационара или диспансера. Помещениями для ЭСТ могут быть:

- специальный кабинет ЭСТ;
- специально оборудованный процедурный кабинет
- палата интенсивной терапии общего назначения

При наличии в стационаре отделения интенсивной терапии следует разместить помещение для ЭСТ на таком отделении или в непосредственной близости от него.

При подготовке к проведению сеанса ЭСТ следует действовать по следующему алгоритму.

- Комиссионный осмотр для выявления показаний к ЭСТ в составе лечащего врача, заведующего отделением и начмеда или консультанта, если отделение или больница являются клиническими.
- Обследование для ЭСТ (анализы, врачи-специалисты — см. выше).
- Информированное согласие пациента на проведение ЭСТ.
- Составление протокола сеанса ЭСТ.

Подготовка больного к сеансу ЭСТ заключается в следующем:

- сеанс проводится утром натощак (если в другое время, то не ранее чем через 3 ч после приема пищи);
- необходимо проводить контроль приема медикаментов, изменяющих судорожный порог (барбитураты, бензодиазепины, некоторые нейролептики);
- перед сеансом следует опорожнить кишечник и мочевой пузырь;
- пациент-мужчина должен быть побрит — для прилегания маски для искусственной вентиляции легких;
- пациентка-женщина должна удалить с лица косметику, а также извлечь из прически шпильки и иные металлические украшения;
- у пациента должны быть удалены съемные зубные протезы, сняты очки или вынуты контактные линзы;
- кожа головы и волосы у пациента должны быть сухими;
- у пациентов должны быть сняты серьги, удален лак с ногтей.

Медикаментозная подготовка пациента перед электросудорожной терапией

[illegible] ЭСТ [illegible] следующих правил

- Во-первых, если это необходимо и если позволяет время, следует провести медикаментозную терапию для стабилизации соматического состояния пациента.
- Во-вторых, следует отменить, если возможно, препараты антиконвульсивного действия, а если это невозможно — модифицировать технику проведения сеансов ЭСТ.
- В-третьих, в каждом конкретном случае индивидуально решить вопрос о [illegible] психофармакотерапии в перерывах между ЭСТ, и, если решено оставить [illegible] или иные препараты, то предусмотреть их возможное влияние на проведение и возможные взаимодействия с препаратами, применяемыми во время сеансов.

Интервалы между сеансами ЭСТ обычно составляют 1–2 дня и зависят как от состояния больного, так и от эффектов проводимой терапии. При фебрильной шизофрении, тяжелой депрессии с выраженными суицидным тенденциями может быть рассмотрен вопрос о более частом проведении процедур.

Наложение электродов при электросудорожной терапии

Первооткрыватели ЭСТ U. Cerletti и L. Bini использовали билатеральное расположение электродов (БЭСТ), ставшее впоследствии классическим (половина расстояния между углом глаза и козелком уха). Однако уже через 10 лет после открытия ЭСТ с целью снижения осложнений стали использоваться унилатеральные расположения (УЭСТ) — когда электроды фиксировались над одним полушарием, чаще правым, чтобы меньше затронуть электрическим воздействием речевые функции левого полушария (**рис. 14.2, 14.3**).

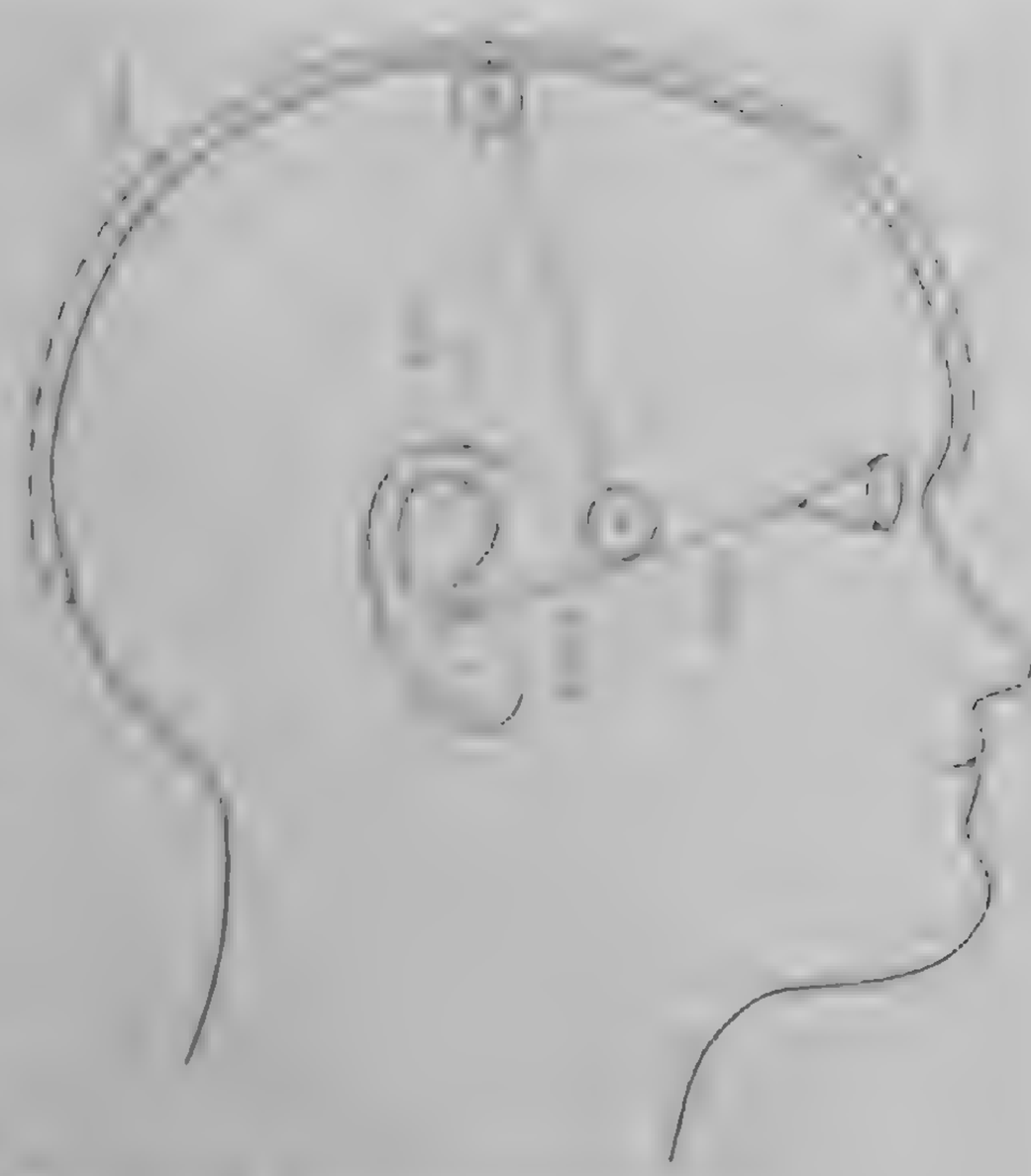


Рис. 14.2. Точки расположения электродов при билатеральной и унилатеральной электросудорожной терапии

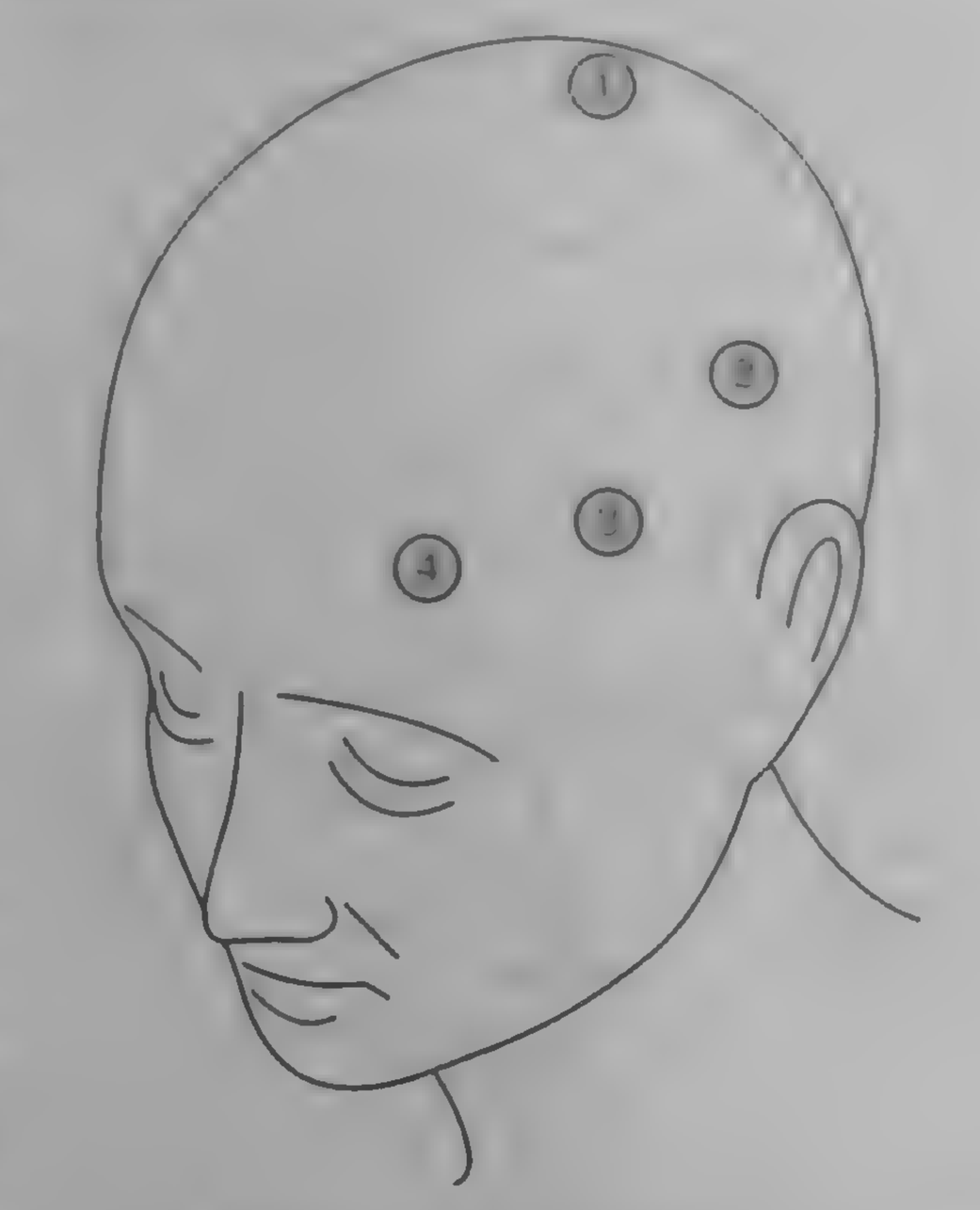


Рис. 14.3. Расположение электродов при унилатеральной электросудорожной терапии (цит. по Нельсон А.И., 2005): 1–3 — позиция d'Elia; 2–3 — позиция Lancaster; 2–4 — позиция Müller

Позиции электродов продолжали совершенствоваться, что привело к появлению бифронтальной и LART (left anterior right temporal — левый передний правый височный) позиций (**рис. 14.4**).

Бифронтальное наложение по терапевтическому действию не менее эффективно, чем билатеральное и более эффективно, чем унилатеральное. По побочным когнитивным эффектам бифронтальное наложение, как минимум, не опасней унилатерального и безопасней билатерального. При бифронтальном наложении, как и при билатеральном, эффективны околопороговые дозы стимуляции.

LART-расположение электродов, в отличие от симметричных лобных, обеспечивает хорошее объемное распространение тока и снижает шунтирование тока между электродами. Оно не требует (в отличие от билатерального и, особенно, стандартного унилатерального наложения) превышения дозы электричества над судорожным порогом — достаточно просто достичь припадка, и он уже будет терапевтически эффективным.

Варианты проведения электросудорожной терапии

На протяжении десятилетий между специалистами велись споры, какую модификацию ЭСТ считать предпочтительней — билатеральную (БЭСТ) или унилатеральную (УЭСТ). На сегодня практически общепризнанны в мире следующие постулаты:

- УЭСТ безопасней, чем БЭСТ в плане когнитивных нарушений;
- УЭСТ несколько отстает по клинической эффективности от БЭСТ;
- УЭСТ и БЭСТ не имеют различий по спектру синдромов и заболеваний, на которые они оказывают терапевтическое влияние.

Сторонники УЭСТ видели в ней кроме всего прочего еще и возможность направленного воздействия на различные психопатологические синдромы, поочередно используя то правосторонние, то левосторонние припадки. Так, почти 30-летний опыт использования УЭСТ в клинике Института им. И.М. Сеченова РАН на базе

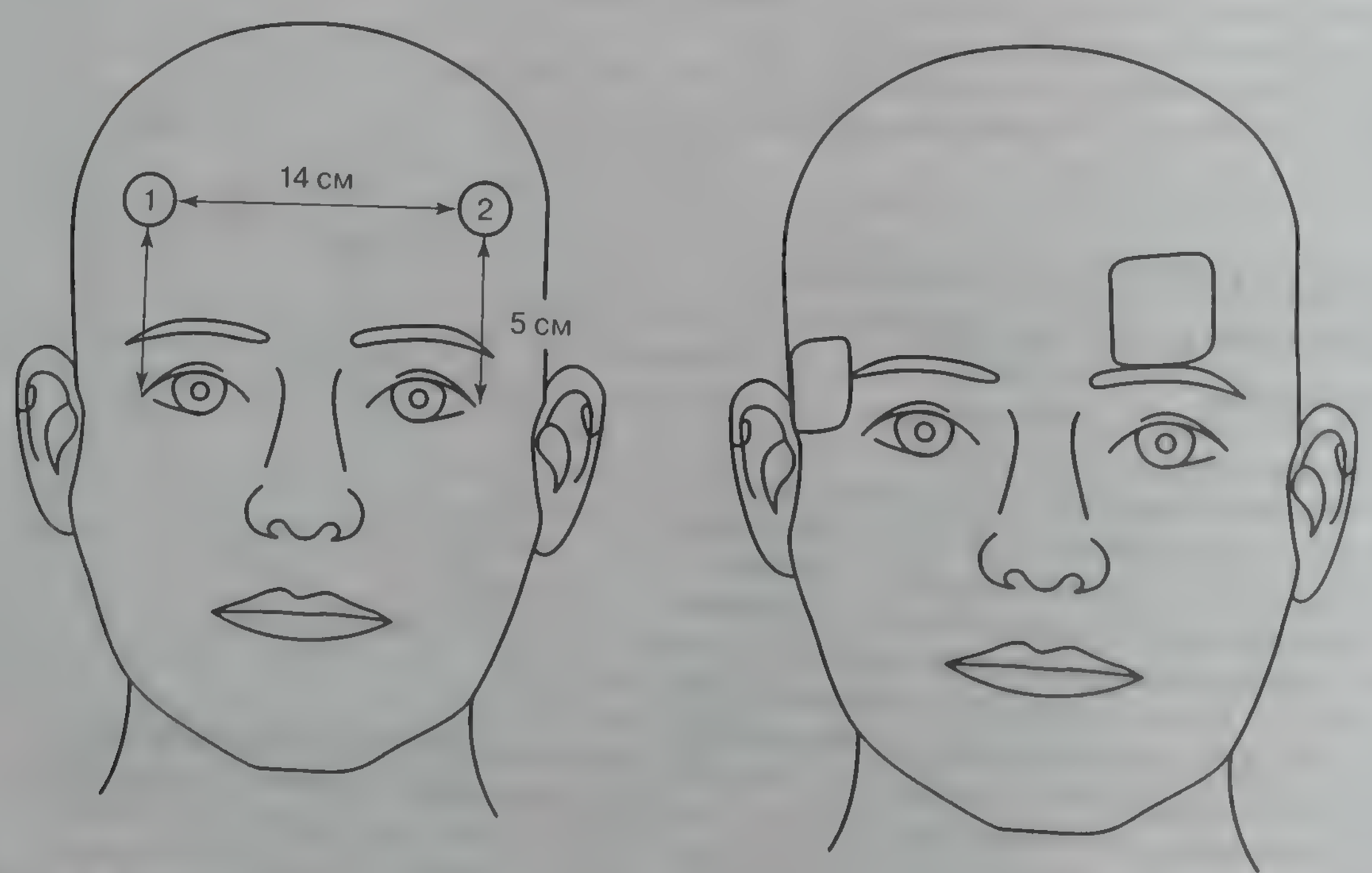


Рис. 14.4. Бифронтальная (слева) и LART (справа) позиции электродов

3-й Городской психиатрической больницы им. И.И. Скворцова–Степанова позволил судить о возможности дифференцированной стимуляции полушарий при разных синдромах (**табл. 14.1**). При синдроме психического автоматизма рекомендовалось чередовать правосторонние припадки, в большей степени направленные на аффективную бредовую составляющую синдрома, и левосторонние, направленные больше на вербальные псевдогаллюцинации и автоматизмы.

Таблица 14.1. Дифференцированная стимуляция полушарий при разных синдромах

Синдромы, при которых эффективнее правосторонняя УЭСТ	Синдромы, при которых эффективнее левосторонняя УЭСТ
Депрессивный Кататонический Онейроидный Параноидный	Маниакальный Галлюциноз (особенно вербальный)

Помимо направленного воздействия на те или иные синдромы, оценивая особенности правосторонних и левосторонних припадков, следует помнить, что **при левостороннем (доминантном) припадке**:

- сам припадок дольше;
- нарушения сознания глубже и длительней;
- чаще возникают позы децеребрационной ригидности и постприпадочные задержки дыхания (естественно, это не касается методики с применением миорелаксантов);
- изменения биоэлектрической активности более грубые и генерализованные;
- дольше сохраняются постприпадочные изменения на ЭЭГ.

В раннем постприпадочном периоде после левостороннего (доминантного) припадка чаще возникает сдвиг в сторону отрицательных эмоций, тогда как после правостороннего (субдоминантного) — в сторону положительных.

Несмотря на эти соображения, в мире доминирует точка зрения, что право- и левосторонняя УЭСТ **равно эффективны** при лечении одних и тех же состояний.

Тем не менее при выборе стороны предпочтение отдается правому полушарию

- Во-первых, это связано с тем, что воздействие на полушарие, где локализованы операционные функции речи (на левое у праворуких) приводит к временному нарушению тех когнитивных функций, которые более важны для социальной адаптации человека. Поэтому для лечения лучше выбирать другое, т.е. правое полушарие (у праворуких)
- Во-вторых, праворуких в популяции значительно больше, чем леворуких и амбидекстров, поэтому выбор правого полушария у большинства пациентов окажется правильным. Кроме того, у леворуких и амбидекстров операционные функции речи чаще всего распределены по полушариям, будучи в равной степени представлены слева и справа, поэтому и для них выбор правого полушария не приведет к существенной ошибке.
- В-третьих, не получено строгих доказательных научных подтверждений, что воздействие на то или иное полушарие приводит к преимущественному устранению той или иной психопатологической симптоматики, поэтому в отношении клинической эффективности право- и левосторонняя УЭСТ считаются равными.

Существует определенный общий алгоритм, который ни в коей мере не может считаться обязательным, по выбору позиции электродов в процессе курса ЭСТ

- Начинать с УЭСТ, так как у нее меньше побочных эффектов.
- Если к 6-му сеансу клинического улучшения от УЭСТ не отмечается, переходить к БЭСТ.
- Если лечение было начато с БЭСТ, а вскоре появились жалобы пациента на нарушения памяти, то имеет смысл перейти на более щадящий вариант — УЭСТ
- Можно начинать с LART-позиции — височно-лобного наложения электродов по Шварцу.

Дозирование электричества при ЭСТ направлено на вызывание максимально эффективного припадка при минимуме побочного действия. Со временем принцип

минимальных доз сменился принципом адекватных доз: доза должна быть достаточной, чтоб развился не просто припадок, а терапевтически эффективный припадок.

Следует помнить, что на судорожный порог влияют разные факторы, в том числе и фармакогенные.

- **Технические особенности стимуляции** (расположение электродов, длительность импульса, сила тока, частота стимуляции и др.).
- **Повышают судорожный порог**: пол (мужской), возраст, лысина, большой размер головы, толстые кости (болезнь Педжета), дегидратация, низкое насыщение крови кислородом, антиконвульсанты — барбитураты и бензодиазепины, большие дозы барбитуровых анестетиков или обычные дозы пропофола, сама ЭСТ (как текущий курс, так и предыдущий, если он проводился не больше месяца назад).
- **Понижают судорожный порог**: некоторые типы органического поражения центральной нервной системы (ЦНС), предрасполагающие к развитию эпилепсии (постэнцефалитическая и посттравматическая энцефалопатия); состояния с повышенным тонусом симпатической нервной системы; гипервентиляция и ее следствие — гипокапния (снижение концентрации CO_2 в крови); «подщелачивание» крови раствором соды; насыщение организма водой; кетамин; снижение доз барбитуровых анестетиков; кофеин и теофиллин.
- **Влияние нейролептиков на судорожный порог**:
  - — снижают судорожный порог, т.е. обладают эпилептогенным действием: оланзапин, клозапин, зуклопентиксол;
  - — повышают судорожный порог: кветиапин,
  - — не влияют на судорожный порог: галоперидол, флуфеназин, рисперидон, сульпирид

При [illegible] терапевтической эффективности сеанса ЭСТ считают следующие:

- эпилептический припадок продолжительностью не менее 20 с (артериальный жгут на конечность накладывают до введения миорелаксантов и оценивают продолжительность судороги конечности);
- пиковая частота сердечных сокращений (ЧСС) не ниже 75% зарегистрированной в эталонном сеансе;
- по ЭЭГ должна достигаться максимальная генерализация индуцированного эпилептического процесса в мозге

Длительность курса ЭСТ в каждом конкретном случае также решается индивидуально и, прежде всего, определяется состоянием больного. Как и в случае с интервалами между сеансами, разные авторы высказывают разные точки зрения по данному вопросу. Так, при депрессии число сеансов колеблется от 4 до 10, при мании — от 3 до 6, при шизофрении — от 5 до 15–20. Курс ЭСТ рекомендуется прекратить при отсутствии эффекта после 6 сеансов у больных депрессией и 6–8 — у больных шизофренией или шизоаффективным расстройством.

Иногда в ходе курса могут возникнуть осложнения, ставящие вопрос о прекращении ЭСТ. К ним относят:

- появление спонтанных судорожных припадков;
- появление астенических расстройств с быстрой утомляемостью, трудностью концентрации внимания и нарушением запоминания — рекомендуется пауза в курсе; при более стойких расстройствах памяти — прекращение курса;
- развитие длительной оглушенности разной степени с дезориентировкой, а также других длительных нарушений сознания; в этой ситуации ЭСТ лучше прекратить;
- появление афазий и апраксий после сеанса — ЭСТ лучше прекратить;
- обострения ранее компенсированных заболеваний разных органов и систем; вопрос о продолжении или прекращении ЭСТ решается индивидуально с учетом тяжести обострившейся патологии;
- развитие пульмональной патологии (аспирационная пневмония, инфаркт легкого, отек легких и др.) — ЭСТ лучше прекратить;

период менструации у женщин — можно сделать паузу на период месячных; в случае жизненных показаний — продолжать.

При принятии решения о приостановлении ЭСТ необходимо определить, в каком случае риск больше — при продолжении применения ЭСТ или при неприменении ее.

Лекарственные препараты при проведении электросудорожной терапии

Медикаментозное воздействие при судорожной терапии применяется на этапах сеанса — премедикации, наркоза, искусственной миорелаксации, воздействия на эписиндром, профилактики мнестических расстройств.

Премедикация проводится для профилактики неблагоприятных эффектов наркоза и электровоздействия. Перед сеансом обычно ставится 200–400 мл 0,9% раствора натрия хлорида в виде медленной внутривенной капельной инфузии для обеспечения во время сеанса постоянного доступа к вене. Холинолитики (чаще всего атропин 0,5–1 мл) используют для подавления саливации и профилактики брадикардии и асистолии в начальной ваготонической фазе припадка. Остальные средства применяются по индивидуальным показаниям.

При проведении сеанса ЭСТ обязательно использование неингаляционного кратковременного неглубокого **наркоза**. Для этого в качестве выбора могут быть использованы следующие средства:

- тиопентал натрия — от 2–4 мг/кг до 8–10 мг/кг;
- гексобарбитал — 8–10 мг/кг;
- пропанидид — от 5–6 мг/кг до 10 мг/кг;
- кетамин — 1–2 мг/кг;
- этомидат — 0,2–0,3 мг/кг;
- пропофол — 1,5–2,5 мг/кг (вводят дробно малыми болюсами по 10 мг за каждые 10 с — до наступления эффекта).

Для вызывания **миорелаксации** вот уже более 60 лет при ЭСТ используют деполяризующие (короткого действия) миорелаксанты (сукцинилхолин*, суксаметония йодид, суксаметония хлорид) 0,3–0,5 мг/кг (20–50 мг).

Воздействие на эписиндром применяют для усиления припадка при его недостаточной выраженности (длительность менее 20 с). С этой целью используют:

- кофеин — 500 мг внутривенно за 5 мин до включения тока, удлиняет припадок на 107%;
- аминофиллин — 200–300 мг внутривенно медленно за 30 мин до сеанса;
- камфора — до 3–4 мл подкожно за 15–20 мин до сеанса (рекомендовано при высоком судорожном пороге у пожилых).

Для **профилактики мнестических расстройств**, возникающих в ходе курса ЭСТ, чаще всего применяют пирацетам, который был описан как эффективный

при ЭСТ препарат. Можно использовать ***физостигмин**** в дозе 0,5 мг на 100 мл физиологического раствора внутривенно капельно со скоростью 5 мл/мин.

Искусственная вентиляция легких обязательна при проведении ЭСТ с миорелаксантами и позволяет решить две задачи:

- временное протезирование дыхательной функции, заблокированной миорелаксантами;
- коррекция параметров судорожного синдрома (гипервентиляция снижает судорожный порог и увеличивает длительность припадка).

Психофармакотерапия при электросудорожной терапии

ЭСТ можно, а в ряде случаев и нужно комбинировать с психофармакотерапией. Прежде всего, следует поделиться с текущей психофармакотерапией у больного, которому назначено проведение ЭСТ.

Следует обратить внимание на препараты, существенно изменяющие судорожный порог.

Бензодиазепины и антиконвульсанты

В отношении бензодиазепинов и других антиконвульсантов среди специалистов преобладает единое мнение, что назначение их нежелательно, так как они существенно повышают судорожный порог, сокращают продолжительность припадка, что может сказаться на терапевтической эффективности.

Необходимость отмены антиконвульсантов при проведении ЭСТ требует индивидуального подхода. Это относится к проведению ЭСТ у пациентов с биполярным расстройством, в случаях, когда антиконвульсанты используются в качестве базового препарата. Современные исследования свидетельствуют, что разницы по симптоматическому улучшению не отмечалось. Однако пациенты, получавшие антиконвульсанты, нуждаются в большем числе сеансов ЭСТ. Поэтому, скорее всего, отмена бензодиазепинов и антиконвульсантов должна рассматриваться как желательная, но необязательная. Если того требует состояние больного, и бензодиазепины, и антиконвульсанты могу быть оставлены в качестве курсовой терапии, что следует учитывать при планировании дозы электрического воздействия. Из антиконвульсантов наиболее безопасным для комбинации с ЭСТ на сегодня представляется ламотриджин. В рекомендациях Королевского колледжа психиатров (Великобритания) отмечено, что антиконвульсанты можно не отменять при проведении ЭСТ даже в случае, если они используются в качестве корректоров настроения. Рекомендации Американской психиатрической ассоциации несколько более жесткие: дозы антиконвульсантов должны быть снижены либо антиконвульсанты следует вообще отменить, если они используются в качестве корректоров настроения. Согласно современным представлениям, литий также может безопасно сочетаться с проведением ЭСТ и не требует отмены.

Антипсихотики и антидепрессанты

Необоснованной сегодня представляется точка зрения о необходимости отмены антипсихотиков и антидепрессантов перед ЭСТ. Как показывают современные исследования, антипсихотики по-разному влияют на судорожный порог. Большинство из препаратов этой группы вообще либо обладают эпилептогенным действием (галоперидол, клозапин, зуклопентиксол), либо никак на него не влияют (галоперидол, флуфеназин, рисперидон, сульпирид). Все это следует учитывать, если состояние больного требует продолжения курса психофармакотерапии во время проведения ЭСТ. Таким образом, комбинация ЭСТ с антипсихотиками представляется целесообразной. Прежде всего, это относится к лечению шизофрении, резистентной к назначению антипсихотиков, в том числе и клозапина. В этом случае ЭСТ может быть применена в сочетании с клозапином в качестве метода преодоления терапевтической резистентности.

В целом, в отношении сочетания нейролептиков как классических, так и атипичных вместе с ЭСТ преобладает точка зрения, что:

- это безопасно;
- повышает эффект терапии;
- сочетание ЭСТ и клозапина эффективно в преодолении терапевтически резистентных психозов.

Сочетание антидепрессантов и ЭСТ повышает антидепрессивный эффект. Необходимо проявлять осторожность при сочетании ЭСТ с трициклическими антидепрессантами, поскольку последние снижают судорожный порог, усиливают холинолитическое действие препаратов для наркоза.

В отношении антидепрессантов других групп имеются единичные исследования их эффективности и безопасности при ЭСТ. Так, показано, что миртазапин способен усиливать терапевтический эффект ЭСТ. В отношении селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) высказывается мнение, что они могут нежелательно пролонгировать припадок. В отличие от них, селективный ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) венлафаксин в комбинации с ЭСТ не вызывал осложнений и не оказывал неблагоприятного влияния на лечебный эффект припадков.

Из всех антидепрессантов обязательной отмены перед ЭСТ требуют только ингибиторы обратного захвата моноаминоксидазы (ИМАО), которые при совместном использовании могут вызвать ряд крайне нежелательных побочных эффектов — спутанность, возбуждение, мнестические расстройства, подъем артериального давления (АД) вплоть до гипертонического криза, судорожные припадки, потенцировать действие наркоза.

В целом, в отношении антидепрессантов доминирует точка зрения, что их сочетание с ЭСТ:

- безопасно (за исключением ИМАО);
- усиливает антидепрессивное действие ЭСТ.

Если говорить в общем о курсовом сочетании ЭСТ с психофармакотерапией, то не выявлено каких-либо корреляций между приемом различных психотропных средств во время курса ЭСТ и эффективностью этого курса. Скорость наступления терапевтического ответа и эффективность ЭСТ не зависят от приема таких препаратов, как антидепрессанты и стабилизаторы настроения, наиболее часто используемых для лечения депрессивных, больных.

Поддерживающая электросудорожная терапия

После завершения курса ЭСТ имеются две возможности продолжения терапии. Первая связана с продолжением ЭСТ в существенно более редком режиме приемов с целью поддержания ремиссии — назначение так называемой **поддерживающей ЭСТ**, которая определяется как лечение, продолжающееся более 6 мес, следующее после завершения самого последнего курса ЭСТ.

Вторая возможность связана с назначением **психофармакотерапии**, которая позволяет решать две задачи:

- в ряде случаев курс ЭСТ может неполно устранить симптоматику, против которой назначался, и фармакотерапия после ЭСТ будет иметь долечивающее значение;
- психофармакотерапию после ЭСТ рекомендуется применять для стабилизации и углубления ремиссии.

Как показывает клинический опыт, частота рецидивов депрессий после курса ЭСТ больше при отсутствии последующей поддерживающей терапии. При долгосрочном катамнестическом наблюдении оказывается, что без такого продолженного фармакологического лечения качество жизни пациентов хуже, а уровень смертности выше. Об эффективности сочетания коротких курсов ЭСТ с последующей длительной фармакотерапией антидепрессантами при резистентных депрессиях говорится в недавней работе E. Martinez-Amorós с коллегами (2012). Поддерживающая психофармакотерапия в периоде ремиссии, достигнутой с помощью ЭСТ, не имеет особых отличий и проводится по обычным правилам.

Клиническая предпосылка для назначения поддерживающей ЭСТ — факт того, что аффективные

3 обострений в год, проводя в больнице 44% времени в году, то на фоне поддерживающей ЭСТ число ежегодных обострений снижается до одного, а проводимое в больнице время — до 7%;

- если к лечению антидепрессантами присоединить поддерживающую ЭСТ, то кумулятивная вероятность выживания без рецидива болезни за 2 года составит 93% депрессивных больных (тогда как на одних антидепрессантах — 52%), а за 5 лет — соответственно 73 и 18%.

На сегодня поддерживающая ЭСТ получила в большинстве стран признание как безопасное лечение с доказанной клинической эффективностью и экономическими преимуществами.

Основное показание для поддерживающей ЭСТ — состояния, при которых даже тщательное амбулаторное лечение психотропными средствами не предотвращает рецидивов и обострений болезни. Большинство работ посвящено применению поддерживающей ЭСТ при циклически рецидивирующих аффективных расстройствах, шизофрении с частыми рецидивами, обсессивно-компульсивных расстройствах.

Эффективным оказывается сочетание поддерживающей ЭСТ с психофармакотерапией. Так, поддерживающая ЭСТ для повышения противорецидивной эффективности сопровождается поддерживающей фармакотерапией, например, литием, клозапином и флупентиксолом, антидепрессантами. В некоторых случаях показана монотерапия ЭСТ (рецидивирующая кататоническая шизофрения, абсолютная резистентность к психофармакотерапии, невозможность использования психотропных препаратов из-за серьезных побочных эффектов).

Интервалы между сеансами при поддерживающей ЭСТ обычно составляют 1 раз в месяц, но имеются и другие подходы. В отделении ЭСТ Университета Южной Калифорнии принято такое расписание: после основного курса сеансы ЭСТ проводят через 1–2–3–4 нед, затем на протяжении примерно полугода — раз в месяц, а через 6–8 мес принимается решение, продолжать ли поддерживающую ЭСТ. Для профилактики рецидивов депрессии рекомендуется проводить 1 сеанс в 3–4 нед на протяжении 2–3 лет.

Длительность поддерживающей ЭСТ определяется индивидуально в каждом конкретном случае. Если максимальный риск рецидива сохраняется не менее 1,5 лет, то поддерживающее лечение и активное наблюдение должно продолжаться не менее 1,5–2 лет. В принципе, лечение поддерживающей ЭСТ может продолжаться неопределенно долго. Независимо от того, с каким наложением электродов проводился основной курс, на поддерживающем этапе рекомендуются УЭСТ или бифронтальная ЭСТ.

Поддерживающая (как, впрочем, и основной курс) ЭСТ может применяться в амбулаторных условиях. В этом случае она получила название **амбулаторной ЭСТ**. Амбулаторная ЭСТ широко применялась до появления современных психотропных препаратов. Существуют два варианта проведения амбулаторной ЭСТ:

- амбулаторная ЭСТ как продолжение стационарного лечения. Сущность данного варианта заключается в том, что сеансы ЭСТ проводятся в амбулаторном режиме после того, как больной прошел курс стационарного ЭСТ и выписался из больницы;
- амбулаторная ЭСТ как основная составляющая лечебного процесса. В этом случае методика ЭСТ изначально проводится в амбулаторном режиме.

Противопоказания для амбулаторной ЭСТ — состояния больного, требующие его госпитализации. К ним относят:

- суицидальный риск;
- состояния с нарушениями поведения — пациенты с делирием, ступором, кататонией, негативизмом, нигилистическим бредом, маниакальной спутанностью, деменцией, возбуждением, растерянностью, расторможенностью и утратой навыков самообслуживания;
- соматические болезни;
- истощение;
- отсутствие лица, осуществляющего уход.

При подготовке больного к курсу амбулаторной следует действовать по следующему алгоритму ЭСТ:

- заявление пациента или его представителя на имя главного врача больницы с просьбой провести курс ЭСТ в амбулаторных условиях;
- консультации и заключения специалистов (терапевт, окулист, анестезиолог);
- при выявлении сопутствующей патологии дополнительное обследование пациента осуществляется согласно рекомендациям специалистов;
- решение врачебной комиссии о целесообразности проведения ЭСТ.

Интервалы между сеансами амбулаторной ЭСТ устанавливаются в зависимости от задач, которые перед ней ставились. Если амбулаторная ЭСТ проводилась в качестве основного курса, то принципы определения интервалов между сеансами не отличаются от таковых при стационарном курсе ЭСТ. Если это поддерживающая амбулаторная ЭСТ, то обычно сеансы проводятся через 2 нед после выписки, а потом 1 раз в месяц.

Итак, в настоящее время ЭСТ остается надежным средством биологической терапии психических расстройств, несмотря на определенное ограничение показаний для ее применения. Сегодня абсолютно доказанной считается эффективность ЭСТ при депрессии и кататонии. При шизофрении эффективность ЭСТ возрастает при грамотном сочетании ее с психофармакотерапией как в процессе проведения основного курса, так и в качестве поддерживающей терапии. Использование рациональной психофармакотерапии и ЭСТ повышает эффективность лечения резистентных депрессий. Все это позволяет рекомендовать ЭСТ для более широкого применения в клинической практике.

Осложнения электросудорожной терапии

Один из мифов про ЭСТ — представление, что это опасный для жизни метод. Следует сразу отметить, что летальность, вызванная ЭСТ, носит казуистический характер. Еще на заре ЭСТ в 1944 г. в США было проанализировано лечение 7000 больных: летальность составила 0,06% (при инсулинокоматозной терапии — 0,6%).

Степень анестезиологического риска при ЭСТ находится в пределах от I — незначительная (при плановом проведении ЭСТ) до II — умеренная (при ЭСТ по экстренным показаниям).

При обсуждении осложнений при ЭСТ уместно вспомнить мнение проф. Ю.Л. Нуллера, что частота осложнений тем меньше, чем чаще применяют ЭСТ в данной клинике. А.И. Нельсон считает ЭСТ по характеру и частоте осложнений самым безопасным методом лечения из всех, проводящихся под общей анестезией.

Типы осложнений, встречающиеся при проведении ЭСТ.

- **Дыхательные расстройства**: длительное апноэ (0,5%), казуистика — аспирационная пневмония, отек легких, абсцесс легкого, центральное нарушение дыхания, обострение туберкулеза, легочное кровотечение.
- **Сердечно-сосудистые расстройства**: условно патологические тахи- (9%) или брадикардия (1,4%), аритмии (1%), артериальная гипертензия (6,2%); казуистические осложнения — коллапс, коронаротромбоз, инфаркт миокарда, остановка сердца, инсульт, тромбэмболия легочной артерии, разрыв сердца.
- **Желудочно-кишечные расстройства**: рвота (0,5%), кровотечение при язвенной болезни (казуистика).
- **Травматологические осложнения** до применения миорелаксантов считались неизбежным атрибутом метода: сильные мышечные судороги во время припадка нередко приводили к переломам костей, вывихам суставов, разрывам и растяжениям мышц и сухожилий. Сейчас редко встречаются травматические повреждения органов полости рта у (2,9% больных) — ранения языка, губ, экстракция слабых и шатающихся зубов.
- Из **неврологических расстройств** после ЭСТ следует отметить чаще всего головную боль после припадка. Казуистика: эпистатус, судорожный синдром, острая дискинезия, афазия, апраксия после припадка, транзиторные нарушения мозгового кровообращения.
- Приходится сталкиваться с некоторыми **психическими расстройствами** после сеанса ЭСТ. Чаще всего это:
  — делириозные, параноидные синдромы;
  — протрагированные расстройства сознания;

— кратковременные состояния двигательного беспокойства;
— состояния острой спутанности (3,4%);
— состояния с расторможенностью и эйфорией.

А.И. Нельсон описал своеобразное состояние, когда больной не помнит, что ему был проведен сеанс, которое он назвал «агнозия периода нарушенного сознания». Любопытный феномен под названием «синдром хронологического регресса» при лобных унилатеральных электросудорожных припадках описали Л.Я. Баллонов и В.Л. Деглин. Суть синдрома заключается в нарушениях памяти в период восстановления после припадка, когда больной ощущает себя много моложе реального возраста и сообщает биографические подробности, соответствующие предполагаемому возрасту. В процессе восстановления больной «взрослеет» и достигает реального возраста к концу восстановительного периода.

К психическим расстройствам, которые могут возникнуть в течение курса ЭСТ, относят:

- астенические нарушения;
- инверсию фазы;
- транзиторные бредовые состояния с нарушением идентификации (типа бреда Котара);
- синдром отмены ЭСТ и провоцирующий эффект ЭСТ;
- транзиторную острую амнестическую дезориентировку;
- расстройства памяти (амнестическая дезориентировка со спутанностью; ретро-, антероградная, фиксационные амнезии; Корсаковский синдром).

Нарушения памяти — наиболее частые психические нарушения, которые встречаются при проведении ЭСТ. Ранее они считались неотъемлемой и неизбежной особенностью метода ЭСТ. Следует помнить, что мнестические нарушения при ЭСТ, как правило, преходящи и не резко выражены. Сегодня не существует никаких научных доказательств в пользу развития стойких или необратимых нарушений памяти после современной ЭСТ.

Список литературы

1. *Авруцкий Г.Я., Вовин Р.Я., Личко А.Е. и др. Биологическая терапия психических заболеваний. — М.: Медицина, 1975.*
2. *Амбулаторная электросудорожная терапия. Доклад Рабочей группы Ассоциации конвульсивной терапии. Под редакцией проф. М. Финка; пер. с англ. — Набережные Челны: Изд-во Камской госуд. инж.-экономич. акад., 2006. (www.psychoreanimatology.org)*
3. *Баллонов Л.Я., Баркан Д.В., Деглин В.Л. и др. Унилатеральный электросудорожный припадок (нейрофизиология, клиника, лечебное действие при психозах). — Л.: Наука, 1979.*
4. *Былим И.А., Быков Ю.В., Задремайлов Г.В. Проведение электросудорожной терапии в амбулаторной практике. Методические рекомендации. — Ставрополь: МЗ СК, 2006.*
5. *Деглин В.Л., Лебедев Б.А., Николаенко Н.Н. и др. Унилатеральная электросудорожная терапия. Методические рекомендации. — АН СССР. Ин-т эволюционной физиологии им. И.М. Сеченова. МЗ СССР. Главное управление лечебно-профилактической помощи. — Л.: Наука, Ленинградское отделение, 1987.*
6. *Инструкция по применению электросудорожной терапии № 21–59/ПС59-1/ЭТ. —, М.: Минздрав СССР, 1979.*
7. *Нельсон А.И. Электросудорожная терапия в психиатрии, наркологии и неврологии. — М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2005.*
8. *Останков С.Б., Гуляева Т.А., Погосов А.В. Электросудорожная терапия опийной наркомании // Вопросы наркологии. — 2004. — № 6. — С. 23–32.*
9. *Применение электросудорожной терапии в психиатрической практике. Методические рекомендации. — Министерство здравоохранения СССР. Управление специализированной медицинской помощи, Московский НИИ психиатрии Минздрава РСФСР — М., 1989.*
10. *Abrams R. Electroconvulsive Therapy. 4th edition. — New York: Oxford University Press, 2002.*

11. [illegible] T.C., Marcuse A., Schule C. et al. The influence of concomitant psychotropic medication on safety and efficasy of elrcconvusive terapy // World J. boil Psychiatry. — 2004. — V. 5. — Suppl. 1. — P. 162.
12. Biedermann F., Pfaffenberger N., Baumgartner S. et al. Combined clozapine and electroconvulsive therapy in clozapine-resistant schizophrenia: clinical and cognitive outcomes // J. ECT. — 2011. — Vol. 27. — №4. — P. 61–62.
13. Braga R.J., Petrides G. The combined use of electroconvulsive therapy and antipsychotics in patients with schizophrenia // J. ECT. — 2005. — Vol. 21. — P. 75–83.
14. Chanpattana W., Chakrabhand M.L., Sakeim H. et al. Continuatuin ECT in treatment of resistant schizophrenia: a controlled study // J. ECT. — 1999. — Vol. 15. — №3. — P. 178–192.
15. Consoli A., Benmiloud M., Wachtel L. et al. Electroconvulsive therapy in adolescents with the catatonia syndrome: efficacy and ethics // J. ECT. — 2010. — Vol. 26. — №4. — P. 259–65.
16. Fink M. Is catatonia a primary indication for ECT? J. ECT. — 1990. — Vol. 6. — P. 1–4.
17. Fink M. Convulsive therapy: Theory and practice. — Raven Press New York, 1979.
18. Folkerts H.W. Electroconvulsive therapy. Indications, procedure and treatment results // Nervenarzt. —2011. — Vol. 82. — №1. — P. 93–102.
19. Gazdag G. Clinical evidence for the efficacy of electroconvulsive therapy in the treatment of catatonia and psychoses // In Electroconvulsive and neuromodulation therapies / Swartz C.M. (Ed.). Cambridge, New York, Melbourne, Madrid, Cape Town, Singapore, São Paulo. Cambridge University Press, 2009. — P. 124–148.
20. Gazdag G., Barna I., Ivanyi Z. et al. The impact of neuroleptic medication on seizure threshold and duration in electroconvulsive therapy // Ideggyogy Sz. — 2004. — Vol. 20. — 57. — № 11–12. — P. 385–390.
21. Goswami U., Kumar U., Singh B. 2003. Efficacy of electroconvulsive therapy in treatmentresistant schizophrenia: A double blind study // Indian J. Psychiatry. — Vol. 45. — P. 26–29.
22. Kellner H., Patel U.D. Ambulatory and [illegible] In Electroconvulsive and neuromodulation therapies / Swartz C.M. (Ed.). Cambridge New York, Melbourne, Madrid, Cape Town, Singapore, São Paulo. Cambridge University Press, 2009. — P. 515–526.
23. Maletzky B.M. The first-line use of electroconvulsive therapy in major affective disorders // J. ECT. — 2004. — Vol. 20. — P. 112–117.
24. Martinez-Amorós E., Cardoner N., Soria V. et al. Long-term treatment strategies in major depression: a 2-year prospective naturalistic follow-up after successful electroconvulsive therapy // J. ECT. — 2012. — Vol. 28. — №2. — P. 92–97.
25. Masdrakis V.G., Florakis A, Tzanoulinos G. et al. Safety of the electroconvulsive therapy-ziprasidone combination // J. ECT. — 2010. — Vol. 26. — №2. — P. 139–142.
26. Pagnin D., de Queiroz V., Pini S. et al. Efficacy of ECT in depression: A meta-analytic review // J. ECT. — 2004. —Vol. 20. — №1. — P. 13–20.
27. Swartz C.M., Morrow V., Surles L. et al. Long-term outcome after ECT for catatonic depression // J. ECT. — 2001. — Vol. 17. — P. 180–183.
28. Swartz C.M. Electroconvulsive and neuromodulation therapies. — Cambridge, New York, Melbourne, Madrid, Cape Town, Singapore, São Paulo. Cambridge University Press, 2009.
29. The practice of electroconvulsive therapy: recommendations for treatment, training and privileging. A task force report of the American Psychiatric Association. 2nd edition. — Washington DC: APA, 2001.
30. Thirthalli J., Prasad M.K., Gangadhar B.N. Electroconvulsive therapy (ECT) in bipolar disorder: A narrative review of literature // Asian Journal of Psychiatry. — 2012. — Vol. 5. — P. 11–17.
31. UK ECT Review Group. Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: A systematic review and meta-analysis // Lancet. — 2003. — Vol. 361. — P. 799–808.

РАЗДЕЛ III

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Глава 15. Шизофрения и другие эндогенные расстройства шизофренического спектра

Указатель описаний ЛС

Шизофрения

Шизофрения (от греч. *schizo* — расщепляю, *phren* — душа) — прогредиентное эндогенное психическое заболевание, для которого характерны утрата единства психических функций, нарушение мышления, обеднение эмоциональной сферы и нарастающее ослабление психической активности.

Эпидемиология

Показатели распространенности шизофрении зависят от многих факторов (социокультуральных, экономических, связанных с организацией системы здравоохранения и др.) и варьируют в пределах 0,3–1,1%. Согласно исследованию Всемирной организации здравоохранения, которое было направлено на оценку глобального бремени болезней в мире, шизофрения входит в 10 наиболее частых причин, приводящих к стойкой нетрудоспособности (инвалидности), в популяции лиц молодого возраста (от 15 до 44 лет).

Классификация

Вопрос о классификации шизофрении и [illegible] выделения в самостоятельную [illegible] ему остается дискуссионным. [illegible] классификации [illegible] шизофрении до сих пор нет.

В настоящее время главной системой классификации в Великобритании, большей части Европы и России является Международная классификация болезней [illegible] пересмотра (МКБ-10). В ходе своего создания МКБ-10 в отношении психических расстройств была [illegible] приближена к системе DSM. [illegible]

[illegible] лечения и интуитивно [illegible] сомнениями и динамический стереотип [illegible] помощи. Подобная систематика, отрицающая [illegible] клинических проявлений заболевания, [illegible] ее сущность.

А.В. Снежневский (1969) выделил следующие клинические формы течения шизофрении.

- **Шизофрения с непрерывным течением**: злокачественно-прогредиентная (юношеская злокачественная), прогредиентная (параноидная) и малопрогредиентная (шизофрения с вялым течением).
- **Циркулярный тип течения шизофрении** (периодическая, или рекуррентная, шизофрения).
- **Приступообразно-прогредиентный тип течения шизофрении** (шубообразная шизофрения).

Согласно современной классификации, циркулярный тип течения шизофрении отнесен к шизоаффективным расстройствам и описывается в соответствующем разделе, а малопрогредиентная шизофрения соответствует шизотипическим расстройствам.

Этиология и патогенез

За время изучения шизофрении высказывались различные предположения о сущности болезни и причинах ее возникновения. Однозначно вопрос о причинах развития шизофрении не решен. К основным моделям этиологии шизофрении относят биологическую, психологическую, социальную и биопсихосоциальную (смешанную).

Биологические концепции

Биологическая концепция в разные времена определялась генетической, дизонтогенетической, конституциональной, эндокринной, инфекционной и аутоиммунной моделями.

Генетическая модель

Со времен Э. Крепелина и С.С. Корсакова известны факты семейного наследования шизофрении, хотя в ряде случаев отягощенной наследственности выявить не удается. В серии исследований, в которых дети больных шизофренией росли в семьях здоровых родителей, а дети из семей без наследственной отягощенности воспитывались больными шизофр[illegible] было установлено, что риск [illegible] связан с болезнью у биолог[illegible] телей, а не у приемных. В близнец[illegible] исследованиях выявлено, что к[illegible] ность по шизофрении в 3 раза вы[illegible] нозиготных близнецов, чем у дизиг[illegible] (40–50% против 10–15%). При шизофрении описан и ряд хромосомных нарушений. В целом, одни[illegible] ученые [illegible] во мнении, что шизофрения не *может* считаться заболеванием с полной генетической пенетрантностью, о чем свидетельствует известный вклад в ее развитие экзогенных факторов.

Дизонтогенетическая модель

Гипотеза нарушения развития мозга при шизофрении (дизонтогенетическая теория) достаточно полно коррелирует с наблюдаемыми в клинической картине шизофрении явлениями дизонтогенеза. А.Н. Бернштейн (1914) высказывал предположение, что болезнь может начинаться внутриутробно, при этом младенец рождается уже больным шизофренией. Г.Е. Сухарева (1965) показала наличие при шизофрении дизонтогенеза ретардированного и искаженного типов.

В настоящее время сторонники дизонтогенетической гипотезы рассматривают формирование болезни на клеточном и субклеточном уровнях. По их данным, повреждение мозга (токсическое, инфекционное и др.) может наблюдаться в период внутриутробного развития, в течение беременности, когда идет формирование лимбической системы, что обусловливает слабость мозговых структур. В частности указывается, что инфекционные заболевания матери в I и начале II триместра связаны с увеличением риска развития шизофрении.

Р. Мюррей и С. Леви (1987), полагая, что созревание мозга характеризуется не только пролиферацией и миграцией клеточных структур, но и их гибелью и элиминацией, считают, что при шизофрении может происходить чрезмерное разрушение нервных клеток, обусловливающее незрелость клеточных структур. При этом подобные изменения, будучи

компенсированными за счет высокой пластичности развивающегося мозга, могут предшествовать болезни при отсутствии прогрессирования. Дизонтогенез проявляется в том, что мозговая патология выражается не в грубых морфологических дефектах, а лишь как незрелость клеточных структур или искажение их развития в виде последствий пролиферации и миграции клеток, изменения их ориентации, нарушения связи между отдельными клеточными популяциями, в частности на уровне синаптических образований и рецепторов, межклеточных контактов.

Таким образом, отклонения в развитии мозговых структур, определяемые на субклеточном уровне, лежат в основе риска шизофрении, а развитие клинических проявлений болезни, то есть ее манифестация, происходит под влиянием стрессовых факторов, вызывающих декомпенсацию функций соответствующих несовершенных структур. Некоторые исследователи при этом обращают внимание на критические периоды жизни, особенно пубертатный возраст, который считается последним в формировании мозговых структур в отношении стабилизации межнейронных связей. Связано это с тем, что по мере развития головного мозга связи между клетками становятся более специфичными, и информационная способность мозга возрастает вследствие некоторого снижения его пластичности. Именно в подростковом возрасте, как известно, происходит генетически запрограммированная элиминация синапсов. Ошибка в этом процессе может вести к избыточной или недостаточной их элиминации или к формированию неверных связей. Кроме того, известны особые дефекты генов, кодирующих образование структур нейронов, которые обеспечивают межклеточные связи. Таким образом, все высказываемые гипотезы объединяются фактором системности мозговой деятельности.

Конституциональная модель

С генетической и дизонтогенетической теориями непосредственно связана теория конституциональной обусловленности шизофрении, так как понятие «конституция» включает реактивность организма в целом, в том числе реактивность, обусловленную внешними факторами на ранних этапах онтогенеза. Э. Кретмер (1930 г.) на основании многолетних наблюдений соотношения частей тела выделил основные типы строения и соотнес их с описанными Крепелином психическими заболеваниями (было показано, что к шизофрении имеют большую склонность люди с астеносомным типом конституции). У многих больных также находили нерезко выраженную непропорциональность размеров рук, ног, головы, глаз. Однако в более поздних работах выводы Э. Кретмера активно дискутировались, и большинство ученых придерживаются мнения, что конституция лишь косвенным образом может отображать склонность к заболеванию. Телосложение — одно из проявлений генетики организма, определяющей реактивность многих процессов и, тем самым, обусловливающей связь между конституцией и болезнью.

Эндокринная модель

Многие исследователи обращали внимание на наличие у больных шизофренией эндокринных нарушений. В.Ф. Чиж (1911), описывая гендерные отличия больных шизофренией, подчеркнул, что для мужчин зачастую характерен женский тип с признаками гинекомастии, а у женщин нередко проявляются мужские черты. В.П. Осипов (1931) и В.П. Протопопов (1946) считали, что при шизофрении присутствует врожденная неполноценность эндокринной системы. Гипотеза об участии эндокринной системы в этиологии заболевания способствовала разработке таких методов лечения, как тиреоидэктомия, пересадка тканей половых желез, гравиданотерапия.

Инфекционная модель

Описанные в рамках инфекционных заболеваний маниакальные, депрессивные, параноидные, кататонические состояния натолкнули ученых на мысль, что в генезе шизофрении важную роль играют инфекции. В работе А.С. Чистовича (1942) подчеркивается, что шизофрения могла развиться в результате сочетания

хронической и острой (чаще условно-патогенной) инфекции у пациентов с угнетенным иммунитетом. Г.Ю. Малис (1959), В.М. Морозов (1962), П.Д. Мастоджованни (1964) писали о том, что им удалось найти в различных средах организма больных шизофренией возбудителей той или иной инфекции. Однако у пациентов, страдающих шизофренией, признаков воспаления в виде глиоза соединительной ткани, характерного для вирусной инфекции, не обнаружено. В то же время, Е.К. Краснушкин (1933) предполагал, что инфекция может служить толчком, способствующим дебюту шизофрении.

Аутоиммунная теория

Первоначально аутоиммунную теорию связывали с синтезом в организме больных антител против мозговых антигенов, доказательства существования которых в крови и спинномозговой жидкости при шизофрении были получены многими авторами. В дальнейшем по мере развития представлений о механизмах аутоиммунных реакций внимание исследователей было сосредоточено на изучении особенностей клеточного иммунитета. Было установлено, что при шизофрении существует два генетически детерминированных нарушения — наличие антитимоцитарных антител и снижение функции Т-лимфоцитов-супрессоров. Указанные нарушения можно рассматривать как факторы риска развития шизофрении. Обнаружены также сдвиги уровня иммуноглобулинов — повышение содержания Ig классов M, A и G во время острого психотического эпизода, снижение уровней IgA и IgG при становлении ремиссии, повышение содержания Ig всех классов при неблагоприятном течении заболевания с нарастанием дефекта. У аутоиммунных заболеваний и шизофрении можно обнаружить ряд схожих признаков. Это, например, наследственная отягощенность, частое начало заболевания в период пубертатного криза, сезонность обострений, хронический рецидивирующий характер течения. Также был обнаружен ряд аутоиммунных заболеваний, к которым склонны больные шизофренией (ревматоидный артрит, заболевания щитовидной железы, глютеновая болезнь, сахарный диабет 1-го типа).

При шизофрении обнаруживают повышение в плазме крови концентрации провоспалительных цитокинов, источником которых могут быть активные макрофаги, моноциты, нейтрофилы. В большинстве случаев такие изменения врожденного иммунитета рассматривают как проявления системного ответа на воспаление.

В настоящее время, однако, более принято говорить не об иммунологической гипотезе шизофрении, а об иммунологическом компоненте патогенеза этого заболевания.

Нейрохимическая модель

Прообразом нейротрансмиттерных гипотез были так называемые аутоинтоксикационные теории. Развитие аутоинтоксикационных теорий было связано с обнаружением в организме больных шизофренией разнообразных (белковых, низкомолекулярных) физиологически активных (токсических) субстанций, вызывающих нейротропные эффекты.

Формирование дофаминовой гипотезы тесно связано с изучением механизма действия нейролептиков. Большинство исследователей, затрудняясь назвать авторов и год появления гипотезы, начинают ее изложение со ссылки на фармакологические работы A. Carlsson и M. Linquist (1963), в которых в процессе изучения действия хлорпромазина и галоперидола было установлено, что поведенческие эффекты этих препаратов связаны с усилением обмена дофамина. Что касается собственно дофаминовой гипотезы, то, как указывает S.H. Snyder (1976), впервые к возможной роли дофаминергических механизмов в развитии этого заболевания привлекли внимание A. Randrup и I. Munkvad (1972).

В более современных исследованиях, выполненных с помощью позитронно-эмиссионной томографии, были подтверждены не только зависимость терапевтического действия нейролептиков от связывания дофаминовых D_2-рецепторов, но и пороги их эффектов: для антипсихотического действия должно

быть занято 70% D_2-рецепторов, а экстрапирамидные симптомы появляются при связывании 80% этих рецепторов; столь высокие показатели связывания рецепторов можно наблюдать при низком содержании препарата в плазме. Оказалось также, что хлорпромазин в отличие от галоперидола связывает не только D_2-, но и D_4-рецепторы. Кроме того, было показано, что эти нейролептики связывают не только дофаминовые D_2-, D_3-, D_4-рецепторы, но и серотониновые ($5\text{-}HT_2$), адренергические, холинергические и гистаминовые рецепторы.

Учитывая возможность взаимодействия антипсихотических средств с различными рецепторами нейрохимических систем мозга, дофаминовую гипотезу шизофрении нельзя рассматривать изолированно. Правильным следует считать предположение о существовании общей нейротрансмиттерной теории, в рамках которой возможна тесная связь между различными медиаторами и рецепторами.

Психологическая концепция

В начале прошлого века, в период активного развития различных методик психотерапии, активно обсуждалось психогенное развитие симптомов шизофрении. Психологические теории развития болезни значительно усилили интерес к самой личности больных.

Психодинамическая модель

Психодинамическая модель рассматривает шизофрению как невроз, в концепции которого подчеркивается отсутствие дифференциации собственного «Я», отделение либидо от внешнего мира и перенос его на себя. По мнению Мелани Кляйн (1932 г.), причина шизофрении зачастую закладывается в младенческом возрасте, когда ребенок пытается справиться с врожденными агрессивными импульсами, одновременно расщепляя собственное «Я» и представление о матери.

Экзистенциальная модель

Данная модель объясняет психопатологические симптомы шизофрении особой формой существования личности из-за вычурных способов адаптации. Согласно Людвигу Бинсвангеру (1928), манерность больного шизофренией служит маскировкой «жизненной слабости» путем причудливых способов приспособления.

Когнитивная модель

Когнитивисты подчеркивают значимость нарушения внимания у больных в качестве причины развития шизофрении. Неспособность больных и их родственников дифференцировать важные события и второстепенные приводит к нарушению интеллекта и социальной изоляции. Согласно Дональду Бродбенту (1976), расстройство внимания приводит к поломке так называемого «фильтра» событий, в результате чего все происходящее вокруг больного шизофренией воспринимается равным по значимости. В более современных исследованиях американских психологов было установлено, что у больных шизофренией также страдают память и способность решать текущие проблемы, даже когда коэффициент интеллекта пациента сохраняется на достаточно высоком уровне.

Социальная концепция

Социальная концепция подчеркивает влияние стрессов и микросоциума в развитии заболевания. Зигмунд Фрейд (1911) писал, что расстройство структуры «Я» при шизофрении отчасти связано с психотравмирующими фактами, поскольку они заставляют больного регрессировать на более раннюю стадию своего эмоционального развития.

Ученые обращают внимание и на важность отношений внутри семьи в генезе заболевания. Наиболее часты в семьях больных ролевые нарушения: однополюсное распределение власти, наличие симбиотических и чрезмерно выраженных отношений опеки, высокий уровень эротичности отношений между родителем и ребенком.

Биопсихосоциальная концепция

Эта модель подразумевает невозможность отделения внутренних и внешних факторов развития шизофрении. В соответствии с данной моделью к развитию

шизофрении предрасполагают наследственная отягощенность и приобретенные в ранний период аномалии нервной системы, а психосоциальные факторы усиливают уязвимость нервной системы, тогда как адекватная поддержка и развитые стратегии психологической защиты защищают от развития психического расстройства.

Клинические признаки и симптомы

Длительное время среди психиатров был принята концепция T.J. Crow (1985) о разделении симптомов шизофрении на негативные и позитивные. В настоящий момент принята трехкомпонентная модель шизофрении, в которой кроме позитивных и негативных симптомов отдельно выделяют нейрокогнитивные нарушения, отнесенные ранее в концепции T.J. Crow к негативным симптомам.

- **Негативная симптоматика** — стойкое выпадение психических функций, связанное с началом заболевания. К негативным симптомам в первую очередь относят падение энергетического потенциала, эмоциональное оскудение, сужение круга интересов, социальную отгороженность, аутизацию.
- **Позитивная симптоматика** — незаметные в преморбиде симптомы, включающие бред, галлюцинации, синдром психического автоматизма, деперсонализацию, дезорганизацию мышления и речи.
- **Нейрокогнитивная симптоматика** — параметры познавательной функции, у больных наблюдают нарушения внимания, памяти, скорости обработки информации и исполнительных функций (возможность планировать и осуществлять целенаправленные действия).

Снижение в нейрокогнитивной сфере часто присутствует уже после первого психотического приступа, но особенно выражено оно у пациентов с хроническим течением заболевания. Улучшение нейрокогнитивных функций — один из ключевых факторов качества ремиссий при шизофрении. [illegible] параметр во многом определяет [illegible] ональный исход заболев[illegible]

В настоящий момент среди [illegible] общепринято мнение о раз[illegible] гативной и нейрокогнитив[illegible] матики на первичную [illegible] лезнью) и вторичную (обусловл[illegible] наличием продуктивной симптоматики, паркинсонизмом и другими побочными эффектами нейролептиков, депрессией и явлениями госпитализма). Считается, что первичная негативная симптоматика практически не поддается коррекции, а вторичная может быть в той или иной мере редуцирована.

При оценке негативных и нейрокогнитивных функций важно отличать первичную симптоматику от вторичной и отличать какая именно (первичная или вторичная) симптоматика была редуцирована в процессе лечения. Сделать это, опираясь только на психометрические шкалы, достаточно сложно. Для дифференцированного подхода необходимо оценивать не только степень редукции негативных и нейрокогнитивных симптомов, но и их корреляцию с одновременной редукцией продуктивных симптомов, проявлений экстрапирамидных расстройств, депрессии. В большей части современных научных работ этому вопросу не уделяют внимание, в них редукцию первичной и вторичной негативной симптоматики оценивают совместно, что снижает значимость сделанных выводов об эффективности препаратов.

Клиническую картину шизофрении во многом определяет вариант ее течения.

Злокачественная непрерывная (юношеская) шизофрения

Злокачественная непрерывная (юношеская) шизофрения соответствует впервые выделенной Э. Крепелином *dementia praecox* (раннему слабоумию). Этот тип течения характеризуется ранним началом болезни (период пубертатного криза — 12–15 лет), грубой прогредиентностью, быстрым нарастанием личностного опустошения с утратой активности и развитием бурных полиморфных психозов. В зависимости от преобладания тех или иных

симптомов выделяют отдельные формы злокачественной шизофрении — простую, кататоническую, гебефреническую.

Простая форма

Особенность симптоматики и течения заключается в преобладании негативных симптомов, характеризуемых резкой перестройкой личности в целом при отсутствии психоза. Подростки, до болезни не обнаруживавшие никаких личностных аномалий, наоборот, часто образцовые (по Э. Крепелину), ровные в общении, послушные, прилежные в учебе, обязательные, подающие надежды, серьезные и вдумчивые, вдруг неожиданно меняются. Они становятся грубыми, теряют интерес к прежним делам, в семье делаются нетерпимыми, у них развивается холодное безразличие, немотивированная раздражительность по отношению к самым близким людям — отцу, матери, своим знакомым. Больные перестают посещать занятия, бесцельно бродят по улицам или подолгу спят, бесцельно лежат, как будто погруженные в какие-то размышления, но на самом деле безразличные к тому, что происходит, к тому, что необходимо заняться чем-то полезным, нужным. Появляется замкнутость, которая быстро нарастает, больные становятся молчаливыми, волновавшие их прежде события перестают вызывать адекватные эмоциональные реакции. Меняются их мимика и моторика, лицо делается безразлично невыразительным, голос монотонным, однообразным. Иногда отмечаются неуместный смех, неадекватные гримасы. Наблюдается расторможение примитивных влечений; больные становятся прожорливыми, сексуально расторможенными, мастурбируют на глазах посторонних; перестают следить за одеждой, соблюдать правила гигиены, не хотят мыться, менять белье, спят, не раздеваясь. У многих появляется беспричинная агрессия к окружающим, немотивированная жестокость. Нарушения мышления сначала проявляются бедностью ассоциаций, речи, внезапными остановками, перерывами мысли (шперрунг), обнаруживаются «соскальзывания» мыслей на отвлеченную тему. Больные могут придумывать новые слова («неологизмы»). Начав говорить, неожиданно замолкают, как бы теряя интерес к беседе, затем поясняют, что «мысли ушли», голова стала «пустой».

У многих больных продуктивная деятельность уступает место необычным, оторванным от жизни особым занятиям отвлеченного характера со склонностью «погружаться» в проблемы мироздания, астрономии, философии, лингвистики, химии, физики, которыми они ранее не увлекались и к которым не имеют настоящей подготовки (симптом «метафизической интоксикации» по Циену). Разговоры на абстрактные темы с апелляцией к «разрешению мировых проблем» носят характер пустой болтовни, вербалистики, так как больные, заявляющие, например, о категориях диалектики, этики, оперируют собственными понятиями о науках, в которых сами ничего не понимают. Они не изучают их основ, проявляют полное невежество в самых простых вопросах, поскольку никакого специального образования они не получают, а следовательно, их личность не обогащается, наоборот, нарастают бездеятельность, опустошение личности в целом.

При простой форме шизофрении, как правило, не бывает бреда, галлюцинаций. Возможны лишь эпизодические проявления бредовой настороженности, рудиментарные галлюцинаторные расстройства в виде отдельных «окликов». В целом достаточно быстро, в течение 3–5 лет, нарастают оскудение эмоций и понижение продуктивности с полной утратой инициативы, конкретной целенаправленной деятельности. Довольно быстро развиваются особый шизофренический дефект и конечное состояние с безразличием, апатией («спокойствие могилы» по Э. Блейлеру).

Кататоническая форма

Данная форма непрерывнотекущей шизофрении, описанная Карлом Людвигом Кальбаумом (1874), начинается в молодом возрасте. Выраженные случаи проявляются сменой кататонического ступора кататоническим возбуждением

без помрачения сознания (люцидная, то есть светлая, кататония).

Кататоническому ступору предшествуют эпизодически повторяющиеся явления «застывания» больных в одном положении. Затем наступает полная обездвиженность с молчанием (ступор с негативизмом, мутизмом). При ступоре возникает выраженное напряжение всех мышц (ригидный ступор). Такое состояние Кальбаум назвал «психозом напряжения». Больные могут принимать неудобные позы и оставаться в таком положении днями и даже месяцами. В состоянии ступора они не едят, могут сопротивляться кормлению (активный негативизм), питание осуществляется насильственно через зонд. Мочатся и испражняются они под себя. Сознание при этом не нарушается: впоследствии, когда ступор проходит, больные могут рассказывать о том, что вокруг них происходило.

Кататоническое возбуждение проявляется в стереотипно повторяющихся бесцельных действиях, часто сопровождается импульсивной агрессией. Больные всем оказывают упорное сопротивление, делают противоположное тому, что им говорят, о чем их просят (негативизм), они часто срывают с себя одежду, помещенные в отделение бегают голыми, могут наносить себе повреждения. На происходящее вокруг не реагируют. Возбуждение может сочетаться с мутизмом (немое возбуждение) или проявляется вербигерациями — повторением одних и тех же слов, фраз, лозунгов. Встречается эхолалия, когда больные повторяют чужие фразы, другие эхо-симптомы — повторение чужой мимики, как бы передразнивание, повторение чужих действий (эхопраксия).

Для больных кататонической шизофренией характерны стереотипии, часто отмечается симптом «последнего слова» — при попытке врача получить ответ на какой-то вопрос пациенты молчат, пока не последует новый вопрос, после чего дают односложный ответ на предыдущий вопрос. При кататонической шизофрении [illegible] быстро, за 2–3 года, формируется [illegible] состояние с редукцией психической активности и формированием «тупого» слабоумия (по Э. Крепелину).

Гебефреническая форма

Данная форма непрерывной шизофрении дебютирует в юношеском возрасте (Геба — богиня юности в греческой мифологии). Характерная особенность — резко бросающееся в глаза расстройство поведения: больные гримасничают, кривляются, паясничают, отпускают плоские, подчас циничные шутки. Грубое кривлянье, дурашливость, шутовство напоминают детскую капризность, но все отмеченные проявления, гримасничанье носят утрированный, гротескный характер, поведение абсолютно не адекватно ситуации. Нелепый хохот или завывания пугают и тяготят окружающих. Показное веселье и эйфория больных не заражают, неестественная патетика при обращении или циничная развязность, разболтанность, коверканье слов, сюсюканье, проявление отдельных кататонических симптомов (застывание в одной позе, вербигерация) сообщают статусу характер психотического возбуждения. Больные могут кувыркаться, делать шпагат, временами проявляют импульсивность с агрессивными действиями, проход, я бьют других жестоко и сильно, тут же могут лезть с объятиями и поцелуями, беззастенчиво обнажаются на глазах посторонних, мастурбируют, стремятся схватить других за половые органы. Такие пациенты часто бывают неопрятны, нечистоплотны, могут нарочно мочиться, испражняться в постели, прожорливость у них чередуется с разбрасыванием пищи. Эпизодически могут проявляться отрывочные бредовые идеи, возникают отдельные «оклики». Заболевание отличается злокачественностью течения, за 1–1,5 года у таких больных также развивается конечное состояние по типу «манерного слабоумия» (Э. Крепелин).

Параноидная форма непрерывного течения шизофрении

При данной форме заболевание дебютирует после 20–25 лет. Развитие болезни здесь происходит медленнее, на ранних этапах постепенно изменяется личностная структура, появляются недоверчивость, настороженность, отчужденность, скрытность, замкнутость.

На этом фоне появляются бредовые идеи отношения, преследования, особого значения. Больным кажется, что о них говорят на улице, в метро, за ними специально наблюдают, при этом преследователи «подают особые знаки», «передают их по цепочке». Рождаются мысли о том, что за этим стоят особые организации, секты, колдуны и др. В таких случаях формируется паранойяльный интерпретативный бред, а затем картина болезни усложняется вследствие появления галлюцинаций (слуховых), которые проделывают динамику от единичных «окликов» до комментирующих и приказывающих (императивных) «голосов». Далее появляются псевдогаллюцинации, «внутренние голоса», «звучащие мысли», возникают чувство «овладения» и бред психического и физического воздействия, то есть формируется синдром Кандинского–Клерамбо (психического автоматизма). При этом резко изменяется поведение больных, оно становится психотическим, определяется сущностью тех или иных автоматизмов (идеаторных, моторных, сенестопатических). Этот этап обозначают как параноидный. Возможен галлюцинаторно-параноидный вариант бредовой шизофрении

Иногда к бредовым расстройствам присоединяются кататонические явления (вторичная кататония). Это, как правило, бывает при переходе болезни в парафренную стадию развития бреда, когда бредовые представления принимают крупный размах, становятся мегаломаническими. Пациенты считают себя «посланниками богов» или «самим господом богом», «особыми личностями знатного происхождения», «министрами», «президентами», присваивают себе чужие фамилии (бредовая деперсонализация), у них появляется неадекватное чувство превосходства, особая горделивость, снисходительное отношение к окружающим. Фантастичность фабулы бреда свидетельствует о значительном личностном дефекте. На этом этапе могут обнаруживаться особые речевые расстройства: монологи, пространные нескончаемые рассуждения на различные отвлеченные темы и явления шизофазии («речевой окрошки») [illegible] санные как специфические симп[illegible] шизофрении. Нарастает сниж[illegible] ативности и продуктивности, больные [illegible] бывают из жизни, становятся жителями [illegible] психиатрических больниц, «носители [illegible] голосов», формируется особый тип [illegible] ноидного слабоумия.

Приступообразно-прогредиентный тип течения шизофрении (шубообразная шизофрения)

В настоящее время данный тип среди больных шизофренией встречается наиболее часто.

Ранее других форм шубообразной шизофрении был описан параноидный тип. Болезнь при этом развивается вначале сходно с формированием клинической картины непрерывной параноидной формы шизофрении. Больные становятся более замкнутыми, неразговорчивыми, угрюмыми, настороженными, появляются идеи отношения, преследования, однако при этом можно отметить легкий субдепрессивный фон настроения. Затем остро разворачивается картина чувственного бреда с наличием растерянности, появлением «двойников», бреда особого значения, бреда интерметаморфозы, как в случаях циркулярной шизофрении, так что картина заболевания становится более сложной. Может развиться острый приступ паранойяльного бреда, но с наличием аффекта (депрессивного или маниакального). Такой приступ завершается довольно быстро, формируется качественная ремиссия с восстановлением привычного образа жизни. Больные приступают к работе, сохраняют семью, хотя и обнаруживают некоторые изменения: утрачивается прежняя общительность, сохраняется лишь узкий круг знакомств, пациенты становятся более сдержанными.

Через 4–5 лет болезнь возвращается, следующий ее приступ становится более сложным по своей структуре, развивается, например, психоз с проявлениями всех видов психических автоматизмов или приступ вербального галлюциноза. При этом опять же присутствуют при[illegible] знаки мании или депрессии. Посл[illegible]

...ждения приступа, который может быть более продолжительным (5–7 мес) и создает впечатление полного сходства с картиной непрерывно-текущей шизофрении. Вновь в значительной степени восстанавливаются прежние возможности и личности, однако на несколько сниженном уровне. Больные могут выполнять только более простую работу, заметнее выражены признаки аутизации, некоторого отдаления от близких, они меньше участвуют в общесемейных делах, быстрее утомляются, им нужно больше отдыхать.

В дальнейшем приступы становятся более частыми и сложными, например, развивается приступ острой галлюцинаторной или острой конфабуляторной парафрении. После такого приступа выход в ремиссию уже неполный, выраженность изменений личности достаточно массивна, продуктивность и спонтанная активность заметно снижаются, требуется оформление группы инвалидности с целью социальной реабилитации. И все же изменения активности и дефект личности при этом выражены гораздо меньше, чем при параноидной непрерывно-текущей шизофрении.

Приступообразно-прогредиентное течение может наблюдаться и при рано начавшихся юношеских формах шизофрении (кататонии, гебефрении). Здесь при всей тяжести основной симптоматики наличие аффективных расстройств частично смягчает картину в послеприступном периоде. На любом этапе развития такого приступа юношеской шизофрении может наступить остановка улучшения состояния, хотя болезнь неуклонно продолжает свой ход, больные не выглядят столь дефектными, как при истинной злокачественной непрерывнотекущей шизофрении.

Фебрильная (гипертоксическая) шизофрения

Фебрильная (гипертоксическая) шизофрения — отдельный вариант течения болезни с особой клинической картиной приступа. Данный вариант течения шизофрении получил свое название в связи с тем, что основными признаками бурно развивающегося психоза бывают резкое повышение температуры тела и наступление эндотоксикоза, создающие предпосылки развития ургентного состояния с риском для жизни больных.

Для отнесения фебрильных приступов к гипертоксической шизофрении требуются следующие **критерии**:

- острое развитие приступа шизоаффективной структуры с кататоническими проявлениями;
- быстрое (в течение 1–5 дней) появление температурной реакции вне связи с каким-либо соматическим заболеванием и приемом нейролептических средств.

Фебрильный приступ развивается, как правило, крайне остро, быстро достигает апогея с формированием аментиформного состояния. **Дофебрильный период** продолжается от 1 до 6 дней и характеризуется аффективно-бредовой дереализацией и деперсонализацией либо манифестирует сразу же с кататонических расстройств. В дофебрильном периоде преобладает растерянно-патетическое возбуждение, больные бессвязно говорливы, экзальтированы. Речь непоследовательна, преобладают бессмысленные высокопарные выражения, в некоторых случаях отмечается разорванность. Движения неестественны, манерны, импульсивны, лицо парамимично. Другие типы возбуждения совпадают с началом фебрильного периода приступа. **Фебрильный период** сопровождается появлением кататоно-гебефренического и импульсивного возбуждения или кататонического ступора. Гебефреническое возбуждение непродолжительно, больные совершают неожиданные импульсивные поступки, прыгают, срывают с себя одежду, стремительно бегут, нападают на людей, гримасничают, плюются. В речи преобладают элементы вербигерации и персиверации. В ответах на вопросы отмечается мимоговорение, эхолалия. В дальнейшем наблюдаются эпизоды, длящиеся по несколько часов, со сменой возбуждения негативистическим ступором с полной обездвиженностью. Мышечное напряжение при этом настолько велико, что не позволяет согнуть или разогнуть конечности даже при больших

усилиях. В дальнейшем возникают явления восковой гибкости с повышением мышечного тонуса вначале в мышцах шеи, затем в верхних и в последнюю очередь в нижних конечностях. Далее развивается мышечное оцепенение. Помрачение сознания начинается с момента развития кататонической симптоматики и приобретает завершенный характер онейроида в кататоническом ступоре. При гипертермии развивается аментиформное помрачение сознания. Картина онейроидных переживаний восстанавливается в памяти в период ремиссии у тех больных, которые находились в кататонии с элементами восковой гибкости, что свидетельствовало о большой насыщенности фантастических переживаний и меньшем воздействии экзогенных факторов, обусловленных эндотоксикозом. О переходе онейроидного помрачения сознания в онейроидно-делириозное свидетельствует то, что заторможенность и зачарованность вследствие полной сосредоточенности на грезах сменяются возбуждением с соответствующим мимическим отражением переживаний. Уменьшение возбуждения, снижение мышечного тонуса с прекращением речевой продукции, отсутствие корнеального рефлекса свидетельствуют о переходе аментивного вида расстройства сознания в сопорозно-коматозное при тяжелом течении фебрильного приступа. Завершение фебрильного периода приступа наступает при значительной редукции кататонических расстройств, преобладании аффективно-бредовой и иллюзорно-фантастической дереализации.

Фебрильные приступы часто бывают первыми при развитии приступообразной шизофрении, последующие приступы, как правило, протекают без проявлений фебрилитета.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Для первичной диагностики шизофрении необходимы сбор анамнеза и полное соматоневрологическое обследование. Для исключения органического поражения головного мозга рекомендовано применение методик нейровизуализации (компьютерной и магнитно-резонансной томографии, электроэнцефалографии и др.). Для исключения соматической патологии необходим анализ лабораторных данных, включая тесты на наличие в крови наркотиков.

При обнаружении неврологического заболевания мозга, явного инфекционного или интоксикационного его поражения диагноз шизофрении ставить не рекомендовано.

Для выявления особенностей мышления, эмоциональных реакций и личностных изменений показано проведение нейропсихологических тестов.

По критериям МКБ-10 для постановки диагноза шизофрении необходимо наличие, как минимум, одного четкого симптома (или двух менее отчетливых симптомов), принадлежащего к группе А–Г, или двух симптомов из группы Д–И, которые должны отмечаться на протяжении большей части эпизода длительностью 1 мес или более.

- А — эхо мыслей, вкладывание или отнятие мыслей, их радиовещание (открытость).
- Б — бред воздействия, влияния или пассивности, отчетливо относящийся к движениям тела или конечностей или к мыслям, действиям или ощущениям; бредовое восприятие.
- В — галлюцинаторные голоса, представляющие текущий комментарий поведения больного или обсуждение его между собой; другие типы галлюцинаторных голосов, исходящих из какой-либо части тела.
- Г — стойкие бредовые идеи другого рода, которые не адекватны данной социальной культуре и совершенно невозможны по содержанию, такие как идентификация себя с религиозными или политическими фигурами, заявления о сверхчеловеческих способностях (например, о возможности управлять погодой или об общении с инопланетянами).
- Д — постоянные галлюцинации любой сферы, которые сопровождаются нестойкими или не полностью сформиро-

ванными бредовыми идеями без четкого эмоционального содержания, или постоянные сверхценные идеи, которые могут появляться в течение недель, или даже месяцев.

- Е — прерывание мыслительных процессов или вмешивающиеся мысли, которые могут привести к разорванности или несообразности в речи; или неологизмы.
- Ж — кататонические расстройства, такие как возбуждение, застывания или восковая гибкость, негативизм, мутизм и ступор.
- З — негативные симптомы, такие как выраженная апатия, бедность речи, сглаженность или неадекватность эмоциональных реакций, что обычно приводит к социальной отгороженности и снижению социальной продуктивности; должно быть очевидно, что эти признаки не обусловлены депрессией или нейролептической терапией.
- И — значительное и последовательное качественное изменение поведения, проявляющееся утратой интересов, нецеленаправленностью, бездеятельностью, самопоглощенностью и социальной аутизацией.

Состояния, отвечающие этим требованиям, но продолжающиеся менее 1 мес (независимо от того, находился больной на лечении или нет), должны быть квалифицированы как острое шизофреноподобное психотическое расстройство (F23.2x) или перекодированы, если симптомы продолжаются в течение более длительного периода.

Несмотря на то что именно критерии постановки диагноза МКБ-10 общепринятыми для большинства психиатров Европы и России, они не однозначны, поскольку при их формулировке очень большое место отведено продуктивной симптоматике и временному интервалу существования симптомов. При более внимательном изучении негативных симптомов было отмечено, что часть из них пересекается (например, социальная отгороженность и социальная аутизация).

Следует помнить, что возникновение симптомов шизофрении не должно быть связано с приемом психоактивных веществ или с органическим заболеванием

Дифференциальная диагностика

Шизофреноподобные расстройства отличаются от шизофрении отсутствием особой прогредиентности, характерной для эндогенного процесса, тогда как истинная шизофрения всегда сопровождается комбинацией основных симптомов, включающих нарушение мышления с признаками утраты целенаправленности, четкости, внутренней логической связи ассоциаций. Кроме того, при шизофрении обязательно обнаруживают явления эмоциональной нивелировки, монотонности аффекта и, конечно, редукции психической активности

Прежде всего шизофрению необходимо дифференцировать с психическими расстройствами при следующих состояниях и заболеваниях.

- Органическое заболевание центральной нервной системы (ЦНС): объемные образования в головном мозге, нейроинфекции, черепно-мозговые травмы, сосудистые заболевания, эпилепсия, метаболические нарушения.
- Злоупотребление психоактивными веществами.
- Аффективные расстройства.
- Острые кратковременные психические расстройства.
- Расстройства личности.
- Невротические расстройства.

Острая полиморфная шизофрения и фебрильная кататония могут напоминать инфекционный или интоксикационный психоз. Доказательные признаки активного инфекционного процесса или интоксикации не всегда полностью исключают шизофрению, так как могут служить лишь провоцирующими факторами.

Окончательно вопрос диагностики решается в процессе катамнестического наблюдения, при котором в случаях шизофрении наступают заметная диссоциация и утрата единства психических процессов, нарастает пассивность, так что больные постепенно выбывают из активной жизни.

Клинические рекомендации

Медикаментозное лечение

В терапии первого эпизода или обострения шизофрении выделяют 4 относительно самостоятельных терапевтических этапа:

- купирующая терапия;
- долечивающая (стабилизирующая) терапия,
- восстановление прежнего уровня социально-трудовой адаптации;
- профилактическая (поддерживающая) терапия.

При лечении шизофрении в остром периоде заболевания требуется проведение активной купирующей терапии. Этап купирующей терапии начинается от момента начала приступа и заканчивается моментом установления клинической ремиссии. Данный этап терапии направлен на быстрое снятие психотической симптоматики (психомоторного возбуждения, агрессивности, негативизма, галлюцинаторно-бредовых расстройств)

Лечение проводят с учетом психопатологической структуры приступа (обострения), определяющей выбор психотропных средств и особенностей терапевтической или спонтанной трансформации синдрома в процессе лечения, что может потребовать замены препарата или присоединения других лекарственных средств.

Терапию при отсутствии противопоказаний начинают с назначения антипсихотиков. Конкретный препарат выбирают, учитывая спектр психотропной активности антипсихотика и характер возникающих побочных эффектов, а также противопоказания к применению и возможные лекарственные взаимодействия. Режим дозирования, средние и максимально допустимые суточные дозы и возможный путь введения зависят от характера и выраженности существующей психопатологической симптоматики, соматического состояния и возраста больного. Средние суточные дозы и группы антипсихотиков представлены в **табл. 15.1**.

У детей выбор препарата также зависит от возраста.

При выраженном психомоторном возбуждении, агрессивности, враждебности следует прибегать к назначению антипсихотиков с выраженным седативным компонентом действия, в том числе парентерально.

При преобладании в структуре психоза галлюцинаторно-параноидных расстройств (явления психического автоматизма, псевдогаллюцинации, бред воздействия, преследования и др.) предпочтение следует отдавать препаратам с выраженным антигаллюцинаторным и антибредовым действием.

Для правильной оценки эффективности терапии, грамотного подбора дозы и выявления причины возникновения побочных эффектов следует избегать применения нескольких антипсихотиков одновременно, а также совместного использования классических и атипичных антипсихотиков. Кратковременно допустимо использование одного антипсихотика и одного седативного нейролептика при психомоторном возбуждении.

При отсутствии специальных показаний (острый психоз, сильное возбуждение) дозу антипсихотика повышают постепенно до достижения терапевтического результата. Адекватную дозу подбирают индивидуально с опорой на клиническую картину заболевания.

При первичном назначении препарата необходимо проводить специальный мониторинг на предмет возможных аллергических реакций.

Психомоторное возбуждение купируют обычно в первые дни терапии, после чего дозу седативных препаратов можно снижать. Устойчивый антипсихотический эффект обычно развивается через 3–6 нед терапии.

При наличии в структуре психоза выраженных маниакальных расстройств рекомендовано назначение нормотимиков (соли лития, вальпроевая кислота, карбамазепин). При наличии в клинической картине выраженного депрессивного аффекта возможно присоединение к терапии антидепрессантов. Однако следует учитывать возможность обострения продуктивной симптоматики при назначении

Таблица 15.1. Спектр клинического действия и применяемые дозы антипсихотиков

Препарат	Дозы, мг		
	малые	средние	высокие
Антипсихотики с седативным действием			
Хлорпромазин	50–150	150–500	500–1000
Левомепромазин	50–100	100–400	400–600
Тиоридазин	50–100	100–200	200–600
Хлорпротиксен	30–60	60–100	100–300
Зуклопентиксол	10–30	30–75	75–150
Перициазин	30–50	50–75	75–100
Алимемазин	25–40	40–75	75–100
Промазин	25–50	50–75	75–150
Нейролептики с преимущественно антипсихотическим действием			
Галоперидол	5–10	10–30	30–100
Трифлуоперазин	5–15	15–50	50–100
Перфеназин	20–40	40–75	75–100
Флупентиксол	3–10	10–40	40–150
Сульпирид	200–400	400–600	600–2000
Атипичные антипсихотики			
Клозапин	50–100	100–300	300–600
Кветиапин	100–300	300–600	600–750
Рисперидон	2–4	4–6	6–8
Оланзапин	5–10	10–15	15–20
Амисульприд	200–400	400–600	600–2000
Арипипразол	5–10	10–20	20–30
Зипрасидон	30–60	60–120	120–180
Палиперидон	3–6	6–9	9–12
Азенапин	5–10	10–20	20–25
Сериндол	4–80	8–20	20–24

*Атипичные антипсихотики выделены в отдельную группу в связи с особенностями механизма действия, который определяет спектр психотропной активности этих препаратов. Они обладают выраженным антипсихотическим эффектом и способствуют минимизации вторичных негативных и когнитивных симптомов. Отдельные атипичные антипсихотики (клозапин, кветиапин) имеют выраженную седативную активность

антидепрессантов, из-за чего предпочтительнее использовать антидепрессанты с седативным эффектом.

После редукции или исчезновения продуктивной симптоматики можно переходить к постепенному снижению дозы и подбору поддерживающей терапии.

Необходимо учитывать повышенную чувствительность многих больных к препаратам с возможностью развития тяжелых нейролептических осложнений (особенно при лечении типичными нейролептиками). При развитии экстрапирамидной симптоматики необходимо назначение корректоров (тригексифенидил, бипериден, амантадин, толперизон). При неэффективности корректоров показано снижение дозы антипсихотика, переход на терапию атипичным антипсихотиком, назначение транквилизаторов бензодиазепинового ряда.

При неэффективности терапии в течение 3–6 нед следует проверить, действительно ли больной принимает препарат в таблетках, и в случае необходимости рекомендовать переход на парентеральное введение. Несоблюдение режима лечения — проблема более частая, чем считали ранее. По данным Velligan и соавт. (2003), через 3 мес уровень комплаентности по данным отчетов самих пациентов составляет 55%, по подсчету таблеток — 40%, а по определению количества препарата в крови — 23%.

Также при отсутствии или наличии частичного эффекта возможны повышение

дозы нейролептика или переход к применению другого антипсихотика, отличающегося по химической структуре. При отсутствии эффекта в случае смены 2–3-х антипсихотиков необходимы противорезистентные мероприятия: назначение клозапина или проведение электросудорожной терапии (ЭСТ).

На этапе долечивания (стабилизирующая антипсихотическая терапия) необходимо продолжать прием эффективного антипсихотика для купирования резидуальной продуктивной симптоматики. Постепенно нужно снижать седативное и увеличивать стимулирующее действие нейролептиков, а также проводить мониторинг возможного рецидива психотической симптоматики для своевременной коррекции лечения.

При развитии постпсихотической депрессии показано назначение антидепрессантов.

На этапе восстановления прежнего уровня социально-трудовой адаптации показана коррекция доз препаратов с целью создания оптимального лекарственного режима для проведения психотерапии, налаживания интерперсональных связей и социально-трудовой реабилитации. Коррекция доз может приводить к экзацербации психотической симптоматики, поэтому необходимо тщательное динамическое наблюдение за состоянием пациентов. Во многих случаях удается избежать рецидива применением пролонгированных форм препаратов, особенно это касается больных с непрерывным типом течения заболевания (**табл. 15.2**).

Цели профилактической терапии — предупреждение рецидивов болезни и увеличение продолжительности ремиссии. Профилактическую терапию проводят неопределенно долго, но не менее 1–2 лет. Она может быть [illegible] непрерывной, когда больной принимает препарат постоянно, так и прерывистой, в большинстве случаев для профилактики рецидивов используют непрерывную профилактическую терапию. Тактика прерывистой профилактической терапии оправдана при наличии противопоказаний для длительного использования антипсихотиков, или в случаях, когда пациент отказывается от режима непрерывного профилактического приема препаратов.

Лечение фебрильной шизофрении

Особый вариант течения шизофрении — **фебрильная шизофрения**. При терапии фебрильных приступов необходимо придерживаться отличного от других вариантов течения алгоритма лечения. Основной вид терапии на раннем этапе развития болезни — интенсивное применение инфузий, направленное на коррекцию нарушений в соматической сфере: вегетативного, гиповолемического, кардиоваскулярного, гемодинамического и метаболического синдромов. Объем инфузий зависит от степени гиповолемии, дефицита воды, суточной потребности в воде, изменений гематокрита. Показано применение 10% глюкозо-инсулино-калиевой смеси, солевых растворов, препаратов калия, магния и кальция. Большое значение имеет устранение гипертермии. Для этого проводят искусственное охлаждение (обкладывание мокрыми полотенцами и простынями,

Таблица 15.2. Нейролептики пролонгированного действия

Препарат	Дозы, мг	Длительность действия
Галоперидол	50–300	2–3 нед
Зуклопентиксол ацетат*	50–200	3–4 сут
Зуклопентиксол деканоат*	200–750	2–3 нед
Флупентиксол деканоат*	20–200	2–3 нед
Флуфеназин деканоат*	25–100	2–3 нед
Палиперидона пальмитат*	50–150	4 нед
Рисперидон пролонгированного высвобождения	25–50	2 нед

расширение пузырей со льдом на дне сосудистые артериальные сосуды). Для профилактики отека мозга вводят маннитол внутривенно в объеме 100–200 мл 10–20% раствора в течение 20–30 мин). Вместе с инфузионной корригирующей гомеостаз терапией в фебрильном периоде применяют диазепам в дозе до 120 мг в течение суток внутривенно капельно или гексобарбиталовый наркоз, показана ЭСТ. Для купирования фебрильного статуса и редукции онейроидно-кататонического синдрома требуется 3–4 сеанса, для полного обрыва психоза — еще 2–3 сеанса в постфебрильном периоде. Применение нейролептиков возможно только в послефебрильный период, не ранее 10 дней после завершения фебрильного периода в случаях сохраняющихся галлюцинаторных и бредовых расстройств под контролем температурной реакции.

Немедикаментозные методы лечения

В настоящее время основным способом лечения шизофрении считается психофармакотерапия, однако используют ЭСТ.

ЭСТ и инсулинокоматозную терапию следует проводить в условиях специального отделения интенсивной терапии.

Начиная с этапа долечивания рекомендовано проведение социально-реабилитационных мероприятий, групповой психосоциальной работы, а также включение в трудовые процессы. После купирования острой психотической симптоматики всем больным показана групповая, индивидуальная и семейная психотерапия.

Оценка эффективности лечения

Оценку эффективности терапии острого психоза проводят по следующим критериям:

- нормализация поведения, исчезновение психомоторного возбуждения,
- уменьшение выраженности (исчезновение) продуктивной психотической симптоматики,
- формирование критики и сознания болезни.

Следует учитывать, что далеко не во всех случаях терапии острых психозов можно достичь ремиссии в соответствии со всеми тремя пунктами. Для каждого пациента в зависимости от течения заболевания и структуры приступа необходимо прогнозировать ремиссию определенного качества. На ремиссию, соответствующую всем трем пунктам, можно рассчитывать только при терапии приступов с малой систематизированностью бреда, аффективной заряженностью бредовых переживаний, отсутствием разрастания фабулы бреда, острым началом заболевания, обилием галлюцинаций. Напротив, при отсутствии аффективной заряженности, высокой систематизированности бреда и постепенном начале заболевания, разрастании фабулы бреда и тенденции к непрерывному течению можно рассчитывать на эффект терапии, соответствующий лишь первым двум критериям, а при очередном обострении непрерывной шизофрении — лишь первому критерию улучшения.

Если ожидаемый результат лечения не достигнут либо наблюдаются переход от чувственного бреда к интерпретативному и расширение его фабулы, необходима коррекция терапии.

Выделяют несколько уровней клинической ремиссии.

- **Первый уровень** характеризуется отсутствием признаков формирующейся ремиссии у больных с разными регистрами психического расстройства, то есть отсутствием даже самого начального эффекта терапии. Это происходит, в частности, когда выписку осуществляют вскоре после поступления с дальнейшей терапией в амбулаторных, а иногда и домашних условиях («стационары на дому»). Сюда же следует отнести случаи выписки из больницы после неэффективного лечения при попытках использования в комплексе с психофармакотерапией активирующих компонентов семейного реабилитационного фактора, их влияния на явления так называемого госпитализма. К подобным ремиссиям относят случаи преждевременной выписки больных

с психотической симптоматикой по настоянию родственников вопреки совету врачей, а также случаи перевода в другую больницу при отсутствии какого-либо терапевтического эффекта.

- **Второй уровень** включает проявления следующего этапа терапевтического процесса, когда после купирования острой психопатологической симптоматики лишь намечаются признаки формирующейся ремиссии. В этих случаях речь идет о смягчении аффективной напряженности, купировании психомоторного возбуждения, уменьшении актуальности галлюцинаторно-бредовых и других продуктивных расстройств и выписке для продолжения активной терапии в психоневрологический диспансер с целью углубления и закрепления полученного терапевтического результата, достижения ремиссии в домашних условиях с использованием всех возможных мер для предотвращения дезадаптации личности. Практика подобной ранней выписки при наличии лишь самых начальных признаков формирующейся ремиссии пока еще весьма ограничена, однако в будущем по мере совершенствования амбулаторного лечения такие случаи будут учащаться. Особенно это касается больных, состояние которых характеризуется редуцированными психопатологическими расстройствами, не влияющими на поведение и личностные установки. В этих случаях углубление и стабилизация ремиссии, а также проведение мероприятий по реинтеграции личности, направленных на восстановление социальных связей и трудоспособности, нередко бывают более успешными во внебольничных условиях.
- **Третий уровень** формирования ремиссии включает самые многочисленные варианты состояний при выписке. Здесь речь идет о случаях формирования в стационаре ремиссий, поддерживаемых лишь при условии дальнейшего амбулаторного лечения. Формирование таких ремиссий чаще всего имеет место при непрерывнотекущих и близких к ним приступообразно-прогредиентных формах шизофрении. В клинической картине ремиссий возможны дезактуализированные параноидные, галлюцинаторные и другие расстройства, не определяющие поведения и установок больного в случаях, когда проводится поддерживающая терапия, и не актуализирующиеся при ее прекращении. Для этих больных особое значение имеет длительное амбулаторное лечение с использованием при необходимости пролонгированных форм препаратов (например, флуфеназина и др.), позволяющих поддерживать стабильный уровень медикаментозного воздействия. Попытки добиться у этих больных полной ликвидации остаточной болезненной симптоматики и полной критики бывают, как правило, безуспешными. Возникающие при этом явления нейролепсии приводят к срыву социальной адаптации и ухудшению состояния больных. Напротив, адекватная медикаментозная терапия в сочетании с мероприятиями, направленными на рациональное трудо- и бытоустройство, восстановление и расширение социальных связей в семье и производственном коллективе, играет существенную роль в продлении ремиссий.
- **Четвертый уровень** — ремиссии с остаточной психопатологической симптоматикой, снижением критики и наличием изменений личности. При ремиссиях с остаточной психопатологической симптоматикой и неполной критикой больные нуждаются в систематическом наблюдении, а в ряде случаев — в длительном профилактическом медикаментозном лечении, так как остается высоким риск социальной дезадаптации и возникновения на фоне ремиссии различных патологических реакций.
- **Пятый уровень** — ремиссии без остаточной психопатологической симптоматики, снижения критики и изменений личности. Такие ремиссии (**интермиссии**) приравнивают к выздоровлению. Необходимость в систематическом наблюдении возникает лишь при проведении профилактического лечения, а также при проведении после выписки

психотерапевтического воздействия с целью восстановления прежних межличностных отношений, нарушенных госпитализацией в психиатрическую больницу.

При оценке эффективности лечения также необходимо учитывать переносимость терапии.

Наиболее значимый результат лечения шизофрении — функциональный уровень пациента при достижении ремиссии, то есть степень восстановления межличностных отношений, навыков самообслуживания, возможность продолжить учебу и найти работу.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Наиболее частые побочные эффекты фармакотерапии типичными нейролептиками — **экстрапирамидные расстройства**. Риск их развития выше при лечении нейролептиками из группы пиперазиновых фенотиазинов и бутирофенонов. Их возникновение отчасти связано с дозой препарата, отчасти — с особенностями самого лекарственного средства, а также с индивидуальной чувствительностью пациента. Экстрапирамидные расстройства включают паркинсонические симптомы (тремор, мышечную ригидность, в том числе симптом «зубчатого колеса», двигательную заторможенность, гипомимию), которые могут постепенно нарастать; дистоническую симптоматику (гиперкинезы лица и туловища, например тортиколис, окулогирный криз); акатизию (неусидчивость) и позднюю дискинезию, развивающуюся при длительном применении нейролептиков.

Паркинсоническая симптоматика исчезает после отмены препарата. Выраженность ее может быть снижена после назначения корректоров нейролептической терапии.

Основную опасность представляет **поздняя дискинезия**, так как она носит необратимый характер, не исчезает после отмены лекарственного средства и практически не поддается лечению. Группу повышенного риска составляют больные пожилого возраста, длительно получающие нейролептики в высоких дозах, что требует более частого и внимательного контроля их состояния. В редких случаях поздняя дискинезия может развиться после кратковременного применения небольших доз нейролептика.

Артериальная гипотензия и нарушения терморегуляции — дозозависимые побочные эффекты, способные привести к травме из-за внезапного падения или к гипотермии, особенно у больных пожилого возраста, в связи с чем назначение нейролептиков больным старше 70 лет должно иметь очень серьезные основания.

Злокачественный нейролептический синдром, включающий акинето-ригидный симптомокомплекс, центральную лихорадку, вегетативные расстройства (колебания сосудистого тонуса, тахикардия, бледность, профузная потливость), недержание мочи, спутанность сознания, ступор, — редкое, но опасное для жизни состояние, которое может развиться при лечении любым нейролептиком. При его возникновении необходимо проведение неотложных мероприятий: отмена нейролептика, назначение корректоров, антипиретиков, бензодиазепинов; дезинтоксикационная, инфузионная и гомеостатическая терапия; мышечные релаксанты (дантролен**); непрямые агонисты дофамина (бромокриптин). Продолжительность расстройства после отмены нейролептика обычно составляет 5–10 дней, но может существенно удлиняться в случае использования пролонгированных форм антипсихотиков.

Атипичные антипсихотики реже вызывают развитие экстрапирамидных расстройств, но их прием часто приводит к увеличению веса (особенно при применении клозапина и оланзапина), головокружению, ортостатической артериальной гипотензии (особенно в период титрации дозы), сопровождаемой в некоторых случаях потерей сознания и рефлекторной тахикардией, удлинению интервала *Q–T* с нарушением ритма (особенно это характерно для сертиндола, зипрасидона) и развитию сахарного диабета 2-го типа

(инсулинорезистентная гипергликемия), особенно у предрасположенных больных. Частота возникновения побочных эффектов при назначении некоторых препаратов представлена в **табл. 15.3**.

Следует соблюдать осторожность при лечении атипичными антипсихотиками больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, в том числе с удлинением интервала *Q–T* на ЭКГ, эпилепсией и болезнью Паркинсона. Учитывая способность некоторых препаратов ускорять клиническое манифестирование сахарного диабета 2-го типа, у предрасположенных больных перед началом лечения рекомендовано выполнять тест на толерантность к глюкозе («сахарная кривая»), а в процессе терапии определять концентрацию глюкозы в плазме крови 1 раз в 3 мес в течение года и каждые 6 мес в последующем.

Таблица 15.3. Частота развития побочных эффектов при применении атипичных антипсихотиков и галоперидола (Стандарты оказания помощи больным шизофренией, 2006 г.)

Побочные эффекты	Препараты							
	галоперидол	амисульприд	клозапин	оланзапин	рисперидон	кветиапин	зипрасидон	сертиндол
акатизия, паркинсонизм	+++	+	0	+	++	+	+	+
Поздняя дискинезия	+++	(+)	0	(+)	(+)	?	?	(+)
Судорожный синдром	+	0	++	0	0	0	0	(+)
Удлинение интервала *Q–T*	+	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	+	+(+)
Нарушения обмена глюкозы	(+)	(+)	+++	+++	++	++	0	+
Нарушения липидного обмена	(+)	(+)	+++	+++	++	++	0	+
Запоры	+	++	+++	++	++	+	0	+
Артериальная гипотензия	++	0	(+)	(+)	++	++	+	+(+)
Агранулоцитоз	0	0	+	0	0	0	0	0
Увеличение массы тела*	+	+	+++	+++	++	++	0	+
Гиперпролактинемия	+++	+++	0	(+)	++	(+)	(+)	0
Галакторея	++	++	0	0	++	0	0	0
Дисменорея	++	++	0	0	++	(+)	0	0
Седация	+++	(+)	+++	+++	+	++	(+)	(+)
Злокачественный нейролептический синдром	(+)	?	(+)	(+)	(+)	(+)	?	(+)
Холинолитические симптомы	0	0	+++	++	(+)	+	(+)	+
Сексуальные нарушения	+	+	++	+	+	(+)	(+)	+

0 — отсутствуют, (+) — отдельные случаи (нет разницы с плацебо), + — очень редкие (менее 1%), ++ — редкие (менее 10%), +++ — частые (более 10%), ? — данные отсутствуют

* Увеличение массы тела в течение 6–10 нед: + — незначительное (0–1,5 кг), ++ — среднее (1,5–3 кг), +++ — значительное (более 3 кг)

Ошибки и необоснованные назначения

Наиболее частая ошибка — назначение препаратов и выбор доз без учета клинических особенностей приступа и анализа его динамики. Распространена среди врачей также полипрагмазия, в то время как одновременное назначение большого числа препаратов не всегда обоснованно.

Зачастую недооценивается тяжесть побочных эффектов назначаемой терапии. Прежде всего это касается метаболических и гематологических нарушений, мониторинг которых должен быть регулярным.

Седативные препараты, назначаемые на этапе купирующей терапии для коррекции поведения, следует отменять на дальнейших этапах лечения.

Прогноз

Прогноз для каждого больного зависит от типа течения заболевания. Состояние больного на этапе поддерживающей терапии должно совпадать с ожидаемым прогнозом. Если состояние больного после купирующей и поддерживающей терапии не соответствует ожидаемому прогнозу, для оптимизации лечения необходимо понять причину подобного исхода терапии (резистентность, побочные эффекты или неэффективность лечения).

Шизоаффективные расстройства

Шизоаффективный психоз — эндогенное непрогредиентное психическое заболевание с относительно благоприятным прогнозом, которое характеризуется периодически возникающими приступами с наличием депрессий, маний, смешанных аффективных расстройств эндогенного характера и галлюцинаторно-бредовых проявлений, не выводимых из аффекта.

Эпидемиология

Эпидемиология шизоаффективных расстройств не очень хорошо изучена, поскольку критерии диагноза этого заболевания значительно варьируют, причем обоснование их базируется на более ранних, трудно интерпретируемых исследованиях. Существующие данные, однако, показывают, что распространенность шизоаффективных расстройств не превышает 1% (0,5–0,8%). В нашей стране Е.В. Паничева (1975) установила, что заболеваемость шизоаффективными психозами составляет 1,13 на 1000 человек при их отождествлении с рекуррентными (периодическими) формами шизофрении.

Классификация

По критериям МКБ-10 шизоаффективное расстройство относится к рубрике F25. По преобладанию аффективных или шизофренических расстройств в картине шизоаффективного приступа выделены 2 формы — **аффектдоминантная** и **шизодоминантная**.

Этапы развития психоза при аффектдоминантной форме обнаруживают последовательную смену фаз: аффективной, аффективного бреда, аффективно-бредовой, бредовой, неаффективных расстройств и вновь аффективных проявлений при обратном развитии приступа.

При шизодоминантной форме характерным признаком обычно считают проявление острого чувственного бреда с тенденцией к идеаторной разработке бредовых построений.

Этиология и патогенез

Этиология шизоаффективного психоза, как и всех эндогенных заболеваний, до настоящего времени полностью не определена. В связи с отягощенностью наследственности у подобных больных существенна роль генетических факторов. Некоторые исследователи выделяют

[illegible] не все исследователи [illegible] А.В. Смулевич (1983) рас- [illegible] шизоаффективный психоз [illegible] которая

Клинические признаки и симптомы

Шизоаффективное расстройство (цир- [illegible] шизофрении, пе- [illegible] шизофрения) характеризуется развитием аффективных депрессивных или маниакальных фаз с наличием бредовых, галлюцинаторных и псевдогаллюцинаторных расстройств. При развитии неразвернутых фаз картина напоминает атипичный аффективный психоз.

Маниакальные фазы характеризуются признаками возбуждения идеаторного, аффективного и моторного компонентов психики. Кроме того, достаточно быстро разворачивается симптоматика бредового регистра с идеями преследования, бредом особого значения, интерметаморфозы, появлением «двойников». У больных появляются симптомы первого ранга, по К. Шнайдеру, с «открытостью» мыслей, «умением» читать мысли, «звучанием» мыслей; в некоторых случаях на высоте психоза развиваются онейроидно-кататонические расстройства — психоз принимает характер онейроидной кататонии.

Депрессивные фазы манифестируют появлением вялости, утратой радости, озабоченностью, нарушением сна, страхами, ожиданием какого-то несчастья. Затем развивается бред особого значения, интерметаморфозы, больные считают, что «разыгрывается какой-то спектакль», «все происходящее подстроено», на них «действуют» телевизионными аппаратами, о них создают передачи на радио, их собираются умертвить, так как они заразны, недостойны того, чтобы жить и т. д. В ряде случаев картина болезни трансформируется в картину меланхолической параноиды: больные винят себя за [illegible] на земле, считают, что они не достойны жизни, чтобы «спасти» от грядущих бедствий детей, убивают их, а затем и себя как виновников катастроф. В других случаях аффективно-бредовое депрессивное состояние может трансформироваться в онейроид с иллюзорно-фантастическими переживаниями «мировых катастроф», развивается ступорозное состояние с зачарованностью, растерянностью. Выход из такого психоза на фоне лечения может быть достаточно быстрым: исчезают онейроидно-фантастические и бредовые переживания, в последнюю очередь редуцируются депрессивные расстройства.

Аффектдоминантная форма заболевания развивается преимущественно у лиц с шизоидными чертами, достигающими степени акцентуации и (реже) психопатического уровня. На ранних (продромальных) этапах в периоде пубертатного криза (12–15 лет) отмечаются проявления аффективной лабильности с преобладанием депрессивных реакций, иногда могут формироваться депрессии эндореактивной структуры.

Манифестный шизоаффективный приступ чаще развивается после эндогенной провокации, реже аутохтонно. Клиническая картина подобных приступов может быть различной — с преобладанием в картине психоза острого чувственного бреда по типу бреда восприятия, с наглядно-образным бредом воображения либо с преобладанием интеллектуального бреда воображения. При повторении шизоаффективных приступов можно отметить, что они носят характер клише. В ремиссиях могут обнаруживаться негативные личностные изменения в виде эмоциональной дефицитарности и снижения продуктивности, не достигающие степени дефекта.

Шизодоминантная форма

Клинические проявления зависят от особенностей бредовых синдромов в структуре шизоаффективного приступа. В психическом статусе больных можно обнаружить выраженные расстройства параноидного

регистра с развитием на высоте приступа синдрома Кандинского–Клерамбо. Собственно аффективные расстройства при этом варианте течения болезни непродолжительны (2–3 нед), а период формирования выраженных бредовых расстройств более длителен (1–2 мес). Шизофренические симптомы представлены в большем объеме, чем при аффектдоминантной форме. Общая длительность подобного шизоаффективного приступа составляет не менее полугода. Соотношение аффективных и шизофренических (бредовых) расстройств при данном варианте шизоаффективного состояния составляет приблизительно 1,5:1. Для доманифестного периода при наличии шизоидного склада характерно заострение преморбидных свойств при одновременном наличии аффективных нарушений с длительным их течением. За 1–2 года до манифестации наблюдается увеличение тяжести проявлений аффективных расстройств. Манифестный приступ чаще развивается аутохтонно, реже возникает на фоне психо- или соматогений. В клинической картине преобладают бредовые расстройства, а приступ протекает по типу параноидного психоза с острыми проявлениями синдрома Кандинского–Клерамбо. В связи с преобладанием различных типологических форм бреда выделяют следующие варианты расстройства: с картиной острого параноидного синдрома, определяемого бредом восприятия с отдельными элементами интерпретативного бреда; с развитием острого параноидного психоза при наличии наглядно-образного бреда с элементами интерпретации; с острым параноидным синдромом (Кандинского–Клерамбо) с несистематизированным интерпретативным бредом и элементами чувственного бреда.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз может быть поставлен только в том случае, если выражены как шизофренические, так и аффективные симптомы одновременно или последовательно в течение нескольких дней во время одного и того же приступа, и приступ вследствие этого не отвечает критериям ни шизофрении, ни маниакального или депрессивного эпизода. Термин не следует применять в случаях, когда шизофренические симптомы выражены в одних приступах, а аффективные — в других. Довольно часто, например, больные шизофренией обнаруживают депрессивные симптомы как следствие психотического эпизода (постшизофреническая депрессия F20.4xx). Некоторые больные страдают рекуррентными шизоаффективными приступами, которые могут быть либо маниакального, либо депрессивного типа или носить смешанный характер. У некоторых больных бывают один или два шизоаффективных приступа, которые перемежаются типичными приступами мании или депрессии. В первом случае диагноз шизоаффективного расстройства был бы правильным, во втором — появление редких шизоаффективных эпизодов не снимает диагноз биполярного аффективного расстройства или рекуррентного депрессивного расстройства, если в остальном клиническая картина достаточно типична.

Как и при шизофрении для первичной диагностики шизоаффективного расстройства необходимы сбор анамнеза, полное соматоневрологическое обследование. Для исключения органического поражения головного мозга рекомендовано применение методик нейровизуализации (КТ, МРТ, ЭЭГ и др.). Для исключения соматической патологии необходим анализ лабораторных данных, включая тесты на наличие наркотиков. При обнаружении неврологического заболевания мозга, явного инфекционного или интоксикационного его поражения диагноз шизоаффективного расстройства ставить не рекомендовано.

Для выявления особенностей мышления, эмоциональных реакций и личностных изменений показано проведение нейропсихологического обследования.

Дифференциальная диагностика

Необходимо проводить дифференциальную диагностику с аффективными расстройствами (биполярным аффек-

тивным расстройством) и циркулярной шизофренией.

Основной дифференциальный критерий, позволяющий разграничить шизоаффективное расстройство и биполярный аффективный психоз, заключается в том, что при биполярном аффективном расстройстве человек после завершения аффективной фазы полностью восстанавливает все свои психические свойства и качества, в то время как при шизоаффективном расстройстве после каждого приступа остаются признаки побледнения эмоционально-волевой сферы, снижается психическая активность. Кроме того, при шизоаффективном расстройстве отсутствует характерная для биполярного аффективного психоза сезонность (цикадность) в развитии фаз и суточных колебаний настроения.

Схожая по структуре приступа с шизоаффективным расстройством **рекуррентная шизофрения** развивается, как правило, у лиц гипертимного склада, иногда с акцентуацией признаков дизонтогенеза. Для шизоаффективного расстройства более характерна шизоидная структура личности. В динамике шизоаффективного приступа наблюдается четкая этапность с чередованием аффективных и не связанных с аффектом (некоигрузитных) бредовых расстройств, которые развиваются без признаков нарушения сознания. В то же время нельзя не отметить, что дифференциально-диагностические критерии нуждаются в дальнейшей разработке. Зачастую при анализе критериев постановки диагноза кроме шизоаффективного расстройства может быть также выставлена рекуррентная форма шизофрении. В подобных случаях следует помнить, что диагноз шизоаффективного расстройства считается более реабилитационным.

Клинические рекомендации

Медикаментозное лечение

Лечение шизоаффективных расстройств проводят с учетом выраженности галлюцинаторно-бредовых расстройств, с одной стороны, и характера преобладающего аффекта, с другой. При масси[illegible] галлюцинаторной, бредовой, кататонической симптоматике применяют нейролептики с выраженным антипсихотическим действием, в том числе и парентерально. Дозы подбирают индивидуально. При непереносимости классических нейролептиков возможна их замена на атипичные антипсихотики.

При маниакальном аффекте наряду с нейролептиками необходимо применять нормотимики в высоких дозах (соли лития, вальпроевая кислота, карбамазепин). При назначении солей лития концентрация лития в плазме крови не должна превышать 0,8–1,0 ммоль/л.

При депрессивном и тревожно-депрессивном аффекте вместе с нейролептиками необходимо назначать антидепрессанты, выбор которых следует проводить с учетом характера доминирующего аффекта. Выбирают антидепрессант по тем же принципам, как и при лечении аффективных психозов. Необходимо помнить, что при терапии антидепрессантами возможна смена аффекта на гипоманиакальный. Особенно высок риск смены фазы настроения при терапии антидепрессантами, если в анамнезе прослеживаются маниакальные эпизоды.

Профилактическую терапию подбирают по тем же принципам, что и при аффективных психозах (F3), с постепенным исключением нейролептиков и использованием антидепрессантов и нормотимиков (соли лития, вальпроевая кислота, ламотриджин, карбамазепин). Профилактическую терапию можно проводить неопределенно долго, но не менее 1 года.

При неэффективности терапии показан перевод на парентеральные формы введения препаратов, присоединение нормотимиков и их комбинации (как при маниакальном, так и при депрессивном аффекте) и проведение других противорезистентных мероприятий (*см. раздел «Шизофрения»*).

Немедикаментозные методы лечения

При резистентности к комбинированной нейролептической терапии может проводиться инсулином. В этих случаях инсулинотерапию проводят курсом до 10–15 коматозных состояний. В качестве противо-

резистентного лечения в условиях реанимации проводят также ЭСТ, плазмаферез.

Больным с шизоаффективным расстройством показаны поддерживающая психотерапия, тренинг социальных навыков, семейная психотерапия.

Оценка эффективности лечения

У больных шизоаффективным расстройством должна формироваться интермиссия с полным купированием психопатологических расстройств и восстановлением прежнего уровня социальной адаптации. Если состояние больного не соответствует ожидаемому прогнозу, для оптимизации лечения необходимо понять причину подобного исхода (резистентность, побочные эффекты или неэффективность терапии).

Осложнения и побочные эффекты лечения

Основные побочные эффекты при терапии нейролептиками и антидепрессантами *см. в разделе «Шизофрения», в главе 16 «Аффективные расстройства»*.

Ошибки и необоснованные назначения

Частая ошибка при терапии шизоаффективных расстройств заключается в длительном назначении нейролептиков, особенно с выраженным седативным действием, что приводит к формированию у больного вторичной негативной симптоматики и ухудшению качества ремиссий.

Прогноз

Прогноз при шизоаффективном расстройстве благоприятный, у больных при адекватном лечении формируются интермиссии.

При прогредиентной форме течения, однако, возможен переход заболевания из шизоаффективного расстройства в приступообразно-прогредиентную форму шизофрении.

Шизотипические расстройства

Шизотипические расстройства — психические расстройства, в картине которых на всем протяжении преобладают невротические и психопатические нарушения, в то время как основные симптомы, присущие прогредиентным формам шизофрении, остаются неотчетливыми. Выраженное эмоциональное оскудение, падение активности, значительные нарушения мышления при шизотипических расстройства отсутствуют. Эти симптомы лишь иногда как бы «просвечивают» через психопатические нарушения поведения или невротические расстройства.

Эпидемиология

Распространенность шизотипического расстройства среди населении по разным источникам варьирует и составляет по данным DSM-IV-TR 3%, по данным S. Torgersen с соавт. (2001 г.) — 0,6%, по материалам других авторов — от 0,3% до 6,5%. Шизотипические расстройства обнаруживаются как генетический фон (спектр) среди 10–15% родственников больных шизофренией.

Классификация

Выделяют 2 формы шизотипического расстройства — неврозоподобную и психопатоподобную. Возможны приступообразные и непрерывные варианты течения приступов.

Этиология и патогенез

Различные теории об этиологии и патогенезе шизотипических расстройств схожи с таковыми для других эндогенных заболеваний (*см. раздел «Шизофрения»*).

Клинические признаки и симптомы

Начало заболевания медленное, постепенное.

Неврозоподобная форма характеризуется преобладанием неврозоподобных проявлений на ранних этапах течения болезни. На них чаще всего наблюдаются различные навязчивости, такие как навязчивое мудрствование, явления умственной жвачки, абстрактные навязчивости. Обсессии отличаются от невротических малой психологической понятностью, неодолимостью, быстрым развитием ритуалов («навязчивости против навязчивости»).

Ритуалы чрезвычайно причудливы, фобии быстро утрачивают эмоциональный оттенок, о страхах больные говорят как бы отстраненно. Страхи сами по себе часто нелепы, например больные боятся каких-то определенных слов, произносимых женщинами; у них возникает страх увидеть облака определенной формы, из-за этого они не могут смотреть на небо; они боятся какого-то определенного цвета, предметов ромбовидной формы и др. Иногда страхи на ранних этапах болезни психологически понятны (страх смерти после сообщения о гибели знакомого человека), но затем усложняются и теряют связь с понятной ситуацией.

Навязчивости при шизотипических расстройствах быстро трансформируются так, что исчезает компонент «борьбы», и феномен сам по себе принимает характер идеообсессивного расстройства; появляются «наплывы» мыслей, особые ощущения в голове («мозг ссыхается», «потрескивает»). У многих навязчивости принимают характер неодолимости совершения какого-либо нелепого действия, например «снять туфлю и ударить ею прохожего по голове», «плюнуть в лицо встречному человеку» и др. В некоторых случаях ритуалы занимают ведущее место в поведении, из-за них больные вынуждены целыми днями не выходить из дома, они не могут выполнять обычную работу. Постепенно у таких больных нарастают вялость и утомляемость при отсутствии заметных физических нагрузок, сужение круга интересов, утрачивает [illegible]

Ипохондрически-сенестопатические жалобы больных с неврозоподобной формой шизотипического расстройства отличаются особой вычурностью («выворачиваются кисти», «отнимается желудок» [illegible] бок», «яички трещат»), развиваются мучительные сенестопатические [illegible] водой, которая булькает в мозгу», «что-то чавкает и клокочет в легких», «в мозгу ощущается холодящая звезда» и др.)

Возможно развитие деперсонализационных расстройств с усложнением от невротических явлений «пронзительного самоанализа» до ощущения отсутствия всех естественных проявлений своего «Я» («у меня нет своих эмоций, своих чувств, своего настроения»); все, что делают больные, они выполняют как бы механически, понимая, что в данной ситуации надо поступать таким образом. Подобные проявления могут достигать степени тотальной деперсонализации (аутопсихической деперсонализации) с ощущением полной утраты собственного «Я». Дереализация проявляется в ощущении «неясности окружающего», «возникновении неодолимой стены» и «какой-то пелены перед глазами». Эпизодически могут появляться ощущения утраты четкости мышления, управления мыслями, но эти симптомы транзиторны, на первый план выступают неврозоподобные расстройства.

Встречаются проявления дисморфофобии и дисморфомании. Многие больные, видя свои «телесные недостатки», прикрывают их, носят большие темные очки, закрывают нижнюю часть лица шарфом, чтобы не был виден «уродливый подбородок». Мотивы голодания или строгой диеты могут быть совершенно невразумительными («хочу, чтобы лицо было не круглым, а длинным, как у Христа»). Анорексия может проявляться не полным отказом от пищи, а вычурными, заумными голодными диетами (например, пациенты едят лишь какой-либо один продукт — морковь, сырую крупу). При дисморфоманических расстройствах мысли о своем уродстве

касаются, как правило, тех частей тела, которые являются нормальными, а реальные дефекты игнорируются полностью.

Психопатоподобная форма шизотипического расстройства может проявляться в неожиданном появлении грубых истерических реакций, не связанных с какими-либо психогенными факторами. При внешнем сходстве с истерической психопатией в таких случаях можно отметить трансформацию истерической «жажды признания» в поведенческие реакции гебоидного типа с гротескной демонстративностью, грубой карикатурностью отдельных истероподобных проявлений, нарастанием негативизма, немотивированной эксплозивности. Фальшивая наигранность поведения, неадекватные гримасы, кривляние, манерничание постепенно принимают монотонную форму, становятся шаблонными и однообразными, появляются эмоциональная неадекватность, холодность и черствость по отношению к близким людям, прежде всего к родителям.

При сходстве психопатоподобной формы шизотипического расстройства с шизоидной психопатией процессуальный генез подтверждается постепенным усилением замкнутости в случаях шизофрении, появлением холодности (в сочетании с резкостью) к близким. Из-за нарушения концентрации мыслей и несобранности падают успеваемость и трудоспособность. Нарастает аутизация, больные погружаются в мир собственных нелепых и вычурных фантазий; у многих больных появляется стремление к собиранию нелепых коллекций, например образцов испражнений всех видов животных. Больные делают какие-то ненужные выписки из самых разнообразных книг, составляют схемы и чертежи непонятного назначения. Они могут рассуждать на отвлеченные темы, излагая свои мысли непонятно, сумбурно или обнаруживая склонность к монологам. Некоторые больные экспериментируют сами на себе, пробуют всякие токсические вещества, ложатся раздетыми на холодный пол и др.

Больные с психопатоподобной формой шизотипического расстройства на разных этапах болезни обнаруживают склонность к употреблению алкоголя, наркотиков, что указывает на выраженное ослабление волевых функций. Аутизация (наркотизация) может у них спонтанно прекращаться с нарастанием общего психического оскудения, аутизации, самоизоляции.

Приступообразность течения с включением в клиническую картину депрессивных или маниакальных расстройств можно наблюдать и в случаях шизотипического расстройства, например с навязчивостями, ипохондрическими проявлениями (иногда в виде панических атак). Здесь возможны длительные ремиссии, послабления процесса с возвращением работоспособности на продолжительный период.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Шизотипическое расстройство характеризуется чудаковатым поведением, аномалиями мышления и эмоций, которые напоминают наблюдаемые при шизофрении, хотя ни на одной стадии развития характерные для шизофрении нарушения не возникают. Какой-либо превалирующей или типичной для шизофрении симптоматики нет.

Шизотипические расстройства выделены в МКБ-10 в рубрику F21. Ниже перечислены их основные критерии:

- неадекватный или сдержанный аффект (больные выглядят эмоционально холодными и отрешенными);
- поведение и/или внешний вид чудаковатые, эксцентричные или странные;
- плохой контакт с другими людьми с тенденцией к социальной отгороженности;
- странные убеждения или магическое мышление, влияющие на поведение и не совместимые с субкультуральными нормами;
- подозрительность или параноидные идеи;
- навязчивые размышления без внутреннего сопротивления, часто с дисморфофобическим, сексуальным или агрессивным содержанием;
- необычные феномены восприятия, включая соматосенсорные (телесные)

или другие иллюзии, деперсонализацию или дереализацию;

- аморфное, обстоятельное, метафорическое, гипердетализированное или стереотипное мышление, проявляющееся странной, вычурной речью или другим образом без выраженной разорванности;
- эпизодические транзиторные квазипсихотические эпизоды с иллюзиями, слуховыми или другими галлюцинациями, бредоподобными идеями, возникающие, как правило, без внешней провокации.

Расстройство носит хронический характер с колебаниями интенсивности, иногда выливается в четкую шизофрению. Точное начало трудно определить, а течение носит характер личностного расстройства. Чаще шизотипические расстройства встречаются у лиц, генетически связанных с больными шизофренией, и относятся к части генетического спектра шизофрении.

Диагностические указания

Диагностические рубрики F21.1 и F21.2 не рекомендованы для широкого использования, потому что их трудно отграничить от расстройств, наблюдаемых при простой форме шизофрении (F20.6xx), или от шизоидной или параноидной личностной патологии. Если же используют данный диагноз, то 3 или 4 из описанных типичных критерия должны присутствовать постоянно или эпизодически по крайней мере в течение 2 лет. У больного никогда в прошлом не должно быть признаков шизофрении. Наличие шизофрении у родственника первой степени родства свидетельствует в пользу данного диагноза, но не выступает необходимой предпосылкой.

Приведенное описание соответствует картине латентной шизофрении. В данную рубрику включены формы, которые в отечественной версии МКБ-9 были квалифицированы как малопрогредиентная, или вялотекущая, шизофрения. Наряду с перечисленными выше признаками возможны стойкие обсессивно-фобические и/или истерические, деперсонализационные, психопатоподобные симптомы с чертами инертности, однообразия, штампованности.

[illegible]

снижения инициати[illegible]
хической продукти[illegible]
нивелировки, пара[illegible]
Эти формы не отвечают [illegible]
критериям манифестных шизоф[illegible]
(F20.xxx) и в [illegible]
как предпоси[illegible]
[illegible]
шизофрения

Включены:

- латентная шизофрения
- латентная шизофреническая [illegible]
- неврозоподобная (псевдоневротическая) шизофрения.
- психопатоподобная (псевдопсихопатическая) шизофрения:
- «бедная симптомами» шизофрения
- предпсихотическая шизофрения
- продромальная шизофрения
- пограничная шизофрения;
- шизотипическое личностное расстройство.

Исключены:

- ипохондрическая шизофрения (F20.8xx1);
- сенестопатическая шизофрения (F20.8xx2);
- шизоидное личностное расстройство (F60.1);
- паранойяльная шизофрения с сенситивным бредом отношений (F22.03);
- паранойяльная шизофрения (F22.82);
- синдром Аспергера (F84.5).

Как и при шизофрении, для первичной диагностики шизотипического расстройства необходимы сбор анамнеза и полное соматоневрологическое обследование. Для исключения органического поражения головного мозга рекомендовано применение методик нейровизуализации (КТ, МРТ, ЭЭГ и др.). Для исключения соматической патологии необходим анализ лабораторных данных, включая тесты на наличие наркотиков. При обнаружении неврологического заболевания мозга, явного инфекционного или интоксикационного его поражения диагноз «шизотипическое расстройство» ставить не рекомендовано.

Для выявления особенностей мышления, эмоциональных реакций и личностных изменений показано проведение нейропсихологического обследования.

Дифференциальная диагностика

Шизотипическое расстройство схоже с шизофренией и сопровождается комбинацией основных симптомов, включающих нарушения мышления с признаками утраты целенаправленности, четкости, внутренней логической связи ассоциаций. Кроме того, при шизофрении обязательно обнаруживают явления эмоциональной нивелировки, монотонности аффекта и, конечно, редукцию психической активности. Эти же основные симптомы (их наличие) отличают шизотипическое расстройство от неврозоподобных и психопатоподобных расстройств иного генеза (органических, психогенных и др.).

Клинические рекомендации

Медикаментозное лечение

При выборе лекарственного препарата следует руководствоваться характером преобладающей психопатологической симптоматики. Можно применять не только антипсихотическую терапию, но и транквилизаторы и антидепрессанты. Значение антипсихотической терапии возрастает при преобладании нарушений мышления и социально-трудовой дезадаптации, нарастании негативной симптоматики. Рекомендованы препараты пролонгированного действия (**см. табл. 15.3**) в малых дозах, стимулирующие антипсихотики, атипичные антипсихотики. Значение антидепрессантов и транквилизаторов возрастает при преобладании аффективной симптоматики в виде суточных колебаний настроения, депрессии, тревоги.

При приступообразном варианте течения показана купирующая терапия, при непрерывном варианте течения — длительное лечение.

Немедикаментозные методы лечения

Используют психотерапевтические методики, тренинг социальных навыков, семейное консультирование.

Оценка эффективности лечения

Эффективность терапии оценивают по степени купированности симптомов и уровню социальной адаптации. При приступообразном варианте течения в ремиссии острые симптомы нивелируются, на первый план выходят личностные изменения.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Основные побочные эффекты терапии нейролептиками, антидепрессантами и транквилизаторами описаны в других разделах.

Ошибки и необоснованные назначения

Ошибкой следует считать назначение высоких доз нейролептиков, что зачастую приводит к формированию вторичной негативной симптоматики.

Часто недооценивается тяжесть побочных эффектов назначаемой терапии. Это касается прежде всего метаболических и гематологических нарушений, мониторинг которых должен быть регулярным.

Прогноз

Прогноз шизотипических расстройств относительно благоприятный. Полная ремиссия при данном типе заболевания практически недостижима, но возможно частичное или полное восстановление социального функционирования. Состояние больных при обрыве приступа стабилизируется, но сохраняются выраженные личностные изменения. Для таких больных характерна нестабильная социальная адаптация.

Бредовые расстройства

Бредовые расстройства — группа различных расстройств, при которых хронический бред выступает единственной или наиболее заметной клинической характеристикой и не может быть квалифицирован как органический, шизофренический или аффективный. Считается, что данная группа заболеваний гетерогенна и имеет неопределенную связь с шизофренией.

Эпидемиология

Заболеваемость бредовым расстройством составляет 25–30 на 100 000 населения. Манифестация болезни обычно происходит в среднем возрасте, наибольшее количество госпитализаций приходится на возраст 30–40 лет.

Классификация

Как было сказано выше, данная группа заболеваний весьма гетерогенна. Она включает следующие состояния:

- паранойя;
- поздняя парафрения;
- параноидное состояние;
- паранойяльная шизофрения с сенситивным бредом отношений;
- параноидный психоз;
- инволюционный параноид;
- паранойяльная шизофрения с кверуляторным бредом;
- паранойяльная шизофрения с сутяжным бредом;
- паранойяльная шизофрения с бредом изобретательства;
- паранойяльная шизофрения с бредом реформаторства;
- паранойяльная шизофрения с любовным (эротическим) бредом;
- паранойяльная шизофрения с бредовой формой дисморфофобии.

Этиология и патогенез

Заболевание относят к эндогенным. Однако относительная важность генетических факторов, личностных характеристик и жизненных обстоятельств в происхождении пока еще не достоверна и весьма разнообразна.

Клинические признаки и симптомы

Данные расстройства характеризуются развитием монотематического бреда или систематизированного политематического бреда, который носит обычно хронический характер, а иногда сохраняется на протяжении всей жизни. Содержание бреда разнообразно. Чаще всего это бред преследования, ипохондрический бред, бред величия. Встречаются также кверулянтный бред, бред ревности; пациенты высказывают различные убеждения (что у них уродливое тело, что окружающим кажется, что от них исходит дурной запах, что они имеют гомосексуальную ориентацию). Другой симптоматики может не быть, но периодически возможно появление депрессивных симптомов, а в некоторых случаях — обонятельных или тактильных галлюцинаций. Четкие хронические слуховые галлюцинации («голоса»), такие шизофренические симптомы, как бред воздействия и выраженная эмоциональная сглаженность, и данные, говорящие за органический процесс, не совместимы с диагнозом бредового расстройства. Однако, особенно у пожилых больных, наличие эпизодических или транзиторных слуховых галлюцинаций не исключает этот диагноз, если симптоматика не типична для шизофрении и составляет лишь небольшую часть общей клинической картины. Начинается заболевание, как правило, в среднем возрасте, хотя дисморфофобические расстройства могут возникать и у молодых лиц. Содержание бреда, его начало, могут зачастую быть связаны с жизненными обстоятельствами (например, бред преследования у членов групп национальных меньшинств). Кроме поступков и личностных позиций, имеющих непосредственное отношение к бреду, аффект, речь и поведение не отличаются от нормальных.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Бред — наиболее яркая или единственная клиническая характеристика. Он должен существовать не менее 3 мес и носить личностный характер, а не субкультуральный. Депрессивные симптомы и даже выраженный депрессивный эпизод (F32.-) могут периодически обнаруживаться при том условии, что бред продолжается вне периода расстройства настроения. Признаков органической мозговой патологии или данных за шизофреническую симптоматику (идеи воздействия, передача мыслей) не должно быть; слуховые галлюцинации могут возникать лишь изредка.

Коды рубрики F22 могут быть использованы в качестве второго кода для уточнения синдромальной характеристики шизофрении. Например, параноидная форма шизофрении с непрерывным течением и хроническим бредовым психозом кодируется двумя кодами — F20.00x и F22.0x, а параноидная форма шизофрении с непрерывным течением и хроническим бредовым психозом с преобладанием галлюцинаторных расстройств — F20.00x и F22.8x.

Как и при шизофрении, для первичной диагностики бредового расстройства необходимы сбор анамнеза и полное соматоневрологическое обследование. Для исключения органического поражения головного мозга рекомендовано применение методик нейровизуализации (КТ, МРТ, ЭЭГ и др.). Для исключения соматической патологии показан анализ лабораторных данных, включая тесты на наличие наркотиков. При обнаружении неврологического заболевания мозга, явного инфекционного или интоксикационного его поражения диагноз бредового расстройства ставить не рекомендовано.

С целью выявления особенностей мышления, эмоциональных реакций и личностных изменений показано проведение нейропсихологического обследования.

Дифференциальная диагностика

Для постановки диагноза необходимо предварительно и[illegible] расстройства:

- параноидная шизофрения (F[illegible])
- параноидное [illegible] (F60.0)
- другие острые преимущественно бредовые психотические расстройства (F[illegible])

Клинические рекомендации

Рекомендовано [illegible] нейролептиков с избирательной антибредовой активностью (галоперидол, трифлуоперазин, перфеназин и др.) или атипичных нейролептиков (см. табл. 15.2, 15.3

Оценка эффективности лечения

Критерием эффективности лечения хронических бредовых расстройств можно считать степень дезактуализации бредовых переживаний и уровень социальной адаптации.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Основные побочные эффекты терапии нейролептиками, антидепрессантами и транквилизаторами описаны в других разделах.

Ошибки и необоснованные назначения

Бредовые расстройства чаще всего носят хронический характер, полная редукция симптомов происходит редко. В попытке увеличить эффективность терапии зачастую ошибочно назначают высокие дозы нейролептиков, что приводит к формированию вторичной негативной симптоматики и ухудшению качества жизни пациентов. Критерием подбора доз

в терапии бредового расстройства должна быть дезактуализация бредовых идей, улучшающая социальную адаптацию.

Прогноз

Прогноз заболевания относительно благоприятный. Полная ремиссия при данном типе заболевания практически недостижима, но возможно частичное или полное восстановление социального функционирования.

Список литературы

1. Вартанян М.Я. Проблемы причинности в психиатрии (генетический и экологический аспект) // Журн. невропат. и психиат. им. С.С. Корсакова. — 1970. —70. — Вып. 1. — С. 3–11.
2. Грбеша Б., Симич С., Вукушич З. Динамика иммуноглобулинов в сыворотке крови больных шизофренией // Вестник АМН СССР. — 1975. — № 9. — С. 40–42.
3. Гурьева В.А., Гиндикин В.Я. Раннее распознавание шизофрении. — М.: Высшая школа психологии, 2002. — 304 с.
4. Исмаилов Н.В. Иммунологические факторы в генезе и течении шизофрении: Автореф. дис... д-ра мед. наук. — М., 1983. — 30 с.
5. Краснов В.Н., Гурович И.Я. Клиническое руководство: модели диагностики и лечения психических и поведенческих расстройств. — Ростов-на-Дону: Феникс, 2000. — 239 с.
6. Незнанов Н.Г. Особенности формирования деструктивной агрессии у больных шизофренией // Шизофрения. Руководство по психиатрии. Т. 1. — М., 1988. — С. 318–320.
7. Минутко В.Л. Шизофрения. — Курск: ОАО «ИПП Курск», 2009. — 687 с.
8. Паничева Е.Д. Сравнительная клинико-эпидемиологическая характеристика аффективных психозов и периодической шизофрении // Журн. неврологии и психиатрии. — 1975. — Вып. 4. — С. 550–558.
9. Понтальина Г.Н. [illegible] Медицина, 1999. — Ч. 1. — [illegible]
10. Полищук И.А. Шизофр[illegible] Здоровь'я, 1976. — 261 [illegible]
11. Попов Ю.В., Вид В.Д. Со[illegible] ническая психиатрия. — М. [illegible] ное бюро-М, 1997. — 496 [illegible]
12. Семенов С.Ф., Назаров К.Н., [illegible] ков А.П. Аутоиммунные процессы при врожденных энцефалопатиях, эпилепсии и шизофрении. — М.: Медицина, 1973. — 336 с.
13. Снежневский А.В. Симптоматология и нозология // Шизофрения. Клиника, патогенез / Под ред. А.В. Снежневского. — М.: Медицина, 1969. — С. 5–28.
14. Смулевич А.Б. Малопрогредиентная шизофрения и пограничные состояния. — М.: Медицина, 1987. — 236 с.
15. Тиганов А.С. Шизофрения. Руководство по психиатрии. — М.: Медицина, 1999. — Т. 1. — С. 407–555.
16. Точилов В.А. МКБ-10 в России — конец классической психиатрии? // Социальная и клиническая психиатрия. — 2010 — Т. 20 — Вып. 4. — С. 64–67.
17. Хритинин Д.Ф., Некрасов М.А., Горданова Ж.Р. Учебное пособие. Психиатрия. — М., 2013. — 427с.
18. Цыганков Б.Д. Клинико-патогенетические закономерности развития фебрильных приступов шизофрении система их терапии. — М.: ИА «Норма», 1997. — 231 с.
19. Цыганков Б.Д., Овсянников С.А. О целесообразности перехода к национальной классификации психических заболеваний для использования в педагогической работе и при проведении научных исследований (проект) // Психическое здоровье. — 2011. — № 7. — С. 3–5.
20. Цыганков Б.Д., Овсянников С.А. Психиатрия. Руководство для врачей. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 496 с.
21. Цыганков Б.Д., Вильянов В.Б. Клинико-терапевтический патоморфоз параноидной шизофрении. — Саратов-Ису, 2005. — 227 с.
22. Щербакова И.В. Активация врожденного иммунитета при шизофрении //

Журн. психиатр. и неврол. им. С.С. Корсакова. — 2006. — № 1. — С. 3–11.
23. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders. — 4th ed. — 2000. — Washington, DC: American Psychiatric Association.
24. Baron M., Gruen R., Rainer J.D., Kane J., Asnis L., Lord S. A family study of schizophrenic and normal control probands: implications for the spectrum concept of schizophrenia // Am.J. Psychiatry. — 1985. — Apr., Vol. 142. — № 4. — P. 447–455.
25. Bergen J.R. Possible relationship of a plasma factor to schizophrenia // Trans N.Y. Acad. Sci. — 1965. — Nov. 28. — № 1. — P. 40–45.
26. Carlsson A., Linquist M. Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain //Acta Pharmacol. Toxicol. — 1963. — Vol. 20. — P. 140.
27. Carpenter W.T. Jr., Heinrichs D.W., Alphs L.D. Treatment of negative symptoms // Schizophr Bull. — 1985. — Vol. 11. — № 3. — P. 440–452.
28. Crow T.J., Done D.J. Prenatal exposure to influenza does not cause schizophrenia // Br.J. Psychiatry. — 1992. — Sep. — Vol. 161. — P. 390–393.
29. DeLisi L. E., Devoto M., Lofthouse R. et al. Search for linkage to schizophrenia on the X and Y chromosomes // Am.J. Med. Genet. — 1994. — Jun 15. — Vol. 54. — № 2. — P. 113–121.
30. Eaton W.W., Mengel M., Mengel L., Larson D., Campbell R., Montague R.B. Psychosocial and psychopathologic influences on management and control of insulin-dependent diabetes // Int.J. Psychiatry Med. — 1992. — Vol. 22. — № 2. — P. 105–117.
31. Fessel W. Autoimmunity and mental illnesS. A preliminary report // Arch. Gen. Psychiatry. — 1962. — № 6. — P. 320–323.
32. Gerlach J., Peacock L. New antipsychotics: the present status // Int. Clin. Psychopharmacol. — 1995. — SeP. 10. — Suppl. 3. — P. 39–48.
33. Gottesman I.I., McGuffin P., Farmer A.E. Clinical genetics as clues to the «real» genetics of schizophrenia (a decade of modest gains while playing for time) // Schizophr. Bull. — 1987. — Vol. 13. — № 1. — P. 23–47.
34. Green M.F. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? // Am.J. Psychiatry. — 1996. — Vol. 153. — P.321–330.
35. Heath R.G. The biologic basis of schizophrenia un autoimmune concept / R.G. Heath, I.M. Krupp // Molecular basis of some aspects of mental activity. — London, 1967. — P. 213–246.
36. Heston L.L. Psychiatric disorders in foster home reared children of schizophrenic mothers // Br.J. Psychiatry. — 1966. — Aug., Vol. 112. — № 489. — P. 819–825.
37. Kety S.S. Biochemistry and mental states // Calif. Med. — 1968. — May, Vol. 108. — № 5. — P. 362–368.
38. Laing R.D., Esterson A. Families and schizophrenia // Int.J. Psychiatry. — 1967. — Jul., Vol. 4. — № 1. — P. 65–71.
39. Lehmann-Facius N. Serologisch-analytiasche Versuche mitLiquoren und seren von schizophrenen bsw. atypischen Psychozen // Allg.Z. Psychiatrie Grenzgeb. — 1939. — Bd. L.10. — S. 232–243.
40. Maier W., Lichtermann D., Minges J., Heun R., Hallmayer J., Benkert O. Schizoaffective disorder and affective disorders with mood-incongruent psychotic features: keep separate or combine? Evidence from a family study // Am.J. Psychiatry. — 1992. — Dec., Vol. 149. — № 12. — P. 1666–1673.
41. Penner J.D., Brown A.S. Prenatal infectious and nutritional factors and risk of adult schizophrenia // Expert Rev. Neurother. — 2007. — Jul., Vol. 7. — № 7. — P. 797–805.
42. Randrup A., Munkvad I. Influence of amphetamines on animal behaviour: stereotypy, functional impairment and possible animal-human correlations // Psychiatr. Neurol. Neurochir. — 1972. — May-Jun., Vol. 75. — № 3. — P. 193–202.
43. Rossler W., Salize H.J., Van Os J. et al. Size of burden of schizophrenia and psychotic disorders // Eur Neuropsychopharmacol. — 2005. — Vol. 15. — № 4. — P. 399–409.
44. Seeman P., Guan H.C., Van Tol. H.H. Schizophrenia: elevation of dopamine

49. Torgersen S., Kringlen E., Cramer V. The prevalence of personality disorders in a community sample // Arch.Gen. Psychiatry. — 2001. — Jun., Vol. 58. — № 6. — P. 590–596.
50. Van Os J., Kapur S. Schizophrenia // Lancet. — 2009. — Aug., Vol. 374 (9690). — P. 635–645.
51. Wild C.M., Shapiro L.N. Mechanisms of change from individual to family performance in male schizophrenics and their parents // J. Nerv. Ment. Dis. — 1977. — Jul., Vol. 165. — № 1. — P. 41–56.
51. Wright P., Sham P.C., Gilvarry C.M. et al. Autoimmune diseases in the pedigrees of schizophrenic and control subjects // Schizophr. Res. — 1996. — Jul., Vol. 5. — № 20 (3). — P. 261–267.

Глава 16. Аффективные расстройства

Указатель описаний ЛС

Аффективные расстройства — преимущественно аутохтонно развивающиеся и рекуррентно протекающие патологические состояния в форме подъемов и спадов настроения и общей психической и физической активности с характерными идеаторными построениями, отражающими, соответственно, чрезмерный оптимизм и завышенную самооценку либо пессимизм и сниженную самооценку.

Эпидемиология

Согласно обобщенным данным эпидемиологических исследований, общая распространенность аффективных расстройств в течение жизни составляет 20,8% (с учетом критериев клинической значимости — 9,5%).

При этом распространенность большого депрессивного расстройства, включая однократный депрессивный эпизод и униполярные рекуррентные депрессии, составляет в течение жизни 16,6% (с учетом критериев клинической значимости — 5,6%), биполярного расстройства — около 1,3% (0,8% для биполярного расстройства I типа и 0,5% для биполярного расстройства II типа), дистимии — 2,9%.

Данные о распространенности циклотимии наименее надежны, поскольку клинически невыраженные биполярные колебания редко соответствуют критериям клинической значимости, а следовательно, редко попадают в поле зрения врачей или выявляются только анамнестически.

Приводимые в литературе показатели любых расстройств биполярного спектра, включая циклотимию и так называемые сверхкороткие эпизоды, варьируют от 2,3 до 4,5%.

Классификация

В соответствии с МКБ-10 выделяют следующие клинические формы аффективных расстройств.

- Маниакальный эпизод — F30, включая гипоманию — F30.0.
- Биполярное аффективное расстройство — F31.
- Депрессивный эпизод (единичный) — F32.
- Рекуррентное депрессивное расстройство — F33.
- Хронические аффективные расстройства: циклотимия — F34.0, дистимия — F34.1.
- Другие аффективные расстройства — F38 (это сборная группа, включающая смешанный аффективный

ниями — F38.00, рекуррентные кратковременные аффективные расстройства — F38.10).

В категории биполярного аффективного расстройства выделяют по меньшей мере две разновидности: биполярное расстройство **I типа**, отличающееся выраженными маниакальными состояниями, чередующимися с соразмерными или меньшей выраженности депрессивными эпизодами, биполярное расстройство **II типа**, которое проявляется относительно тяжелыми депрессиями при умеренной выраженности маниакальных (гипоманиакальных) эпизодов. Условно выделяют биполярное расстройство **III типа**, имея в виду кратковременную гипертимную инверсию эффекта на фоне терапии депрессии антидепрессантами.

Этиология и патогенез

Биполярное расстройство считается заболеванием с высоким генетическим вкладом, который, однако, не превышает роли средовых влияний. Биполярное расстройство принадлежит к полигенным заболеваниям: насчитывают не менее 16 генов-кандидатов, связанных с нарушением тех или иных функций, вовлеченных в развитие аффективной патологии.

Конкордантность для монозиготных близнецов близка к 40%, но риск развития аффективного расстройства для родственников первой степени родства у пробандов, страдающих биполярным расстройством, приближается к 15–20%, а риск развития собственно биполярного расстройства не превышает 7–10%. Как указано выше, общепопуляционный риск составляет около 1,3%.

Нейротрансмиттеры (прежде всего норадреналин, дофамин и серотонин) вовлечены в развитие и течение биполярного расстройства. Их роли и взаимовлиянию посвящены многочисленные работы, связанные преимущественно с обоснованием механизмов действия антидепрессантов.

Глюкокортикоиды и другие стрессовые гормоны также считаются причастными к развитию биполярного расстройства.

Показываются нейровизуализационные и нейроморфологические свидетельства метаболических и структурных изменений в некоторых областях головного мозга (лобные ткани передних лобных долей, гиппокампы) при биполярном расстройстве, хотя эти изменения нельзя считать специфическими.

Среди различных гипотез, объясняющих природу биполярного расстройства, несомненный интерес представляет концепция киндлинга (от англ. kindling — зажигание), которая предполагает роль нейрональных повреждений и триггерных механизмов, близких к патофизиологическим пароксизмальным, сходным с механизмами эпилептогенеза. Не случайно данная гипотеза сформировалась в связи с изучением противоэпилептических средств (карбамазепина и вальпроевой кислоты) в качестве тимостабилизаторов, т.е. средств лечения и, особенно, профилактики биполярного расстройства.

Новое развитие получает хронобиологическая гипотеза этиопатогенеза аффективных расстройств. Она была предложена несколько десятилетий назад и находит все больше подтверждений, особенно в связи с поиском механизмов действия тимостабилизаторов и производных мелатонина.

Несмотря на дискуссионность проблемы этиопатогенетического единства различных аффективных расстройств, к настоящему времени отсутствуют убедительные нейробиологические данные в пользу принципиальных различий между биполярными аффективными расстройствами и рекуррентными депрессиями, тем более что клинические наблюдения свидетельствуют о все более отчетливой аутохтонности повторных депрессивных эпизодов, особенно при многократных возобновлениях депрессивных состояний. Кроме того, не менее 25% рекуррентных депрессий после нескольких типичных депрессивных эпизодов в течение жизни трансформируются в биполярное расстройство (преимущественно II типа). Гипотезы патогенеза рекуррентных депрессий практически сходны с патогенетическими

концепциями, применяемыми для объяснения природы биполярного расстройства. Заслуживает упоминания хорошо известное сходство некоторых патофизиологических проявлений маниакальных и депрессивных эпизодов (фаз) аффективных расстройств, в частности гиперсимпатикотонии, гиперкортизолемии, сходных сдвигов физиологических ритмов в тех и других случаях. Предполагается относительно меньший генетический вклад в развитие рекуррентных депрессий, по сравнению с биполярным расстройством, при существенно более определенной роли провоцирующих факторов среды, особенно для первых депрессивных эпизодов, часть из которых соответствует традиционным представлениям о реактивных депрессиях.

Противоречиво включение в современные классификации дистимии группы субдепрессий или умеренно выраженных депрессий с затяжным течением и значительным невротическим компонентом. По существу, это те формы болезненных состояний, которые в прошлом считали невротическими депрессиями или разновидностями депрессивного невроза с соответствующими предпосылками в виде ситуационного неблагополучия, интраперсональных и межперсональных конфликтов. Специального внимания и дифференциальной диагностики требуют и так называемые двойные депрессии, проявляющиеся возникновением в относительно редких случаях кратковременных эпизодов выраженных депрессивных состояний эндогеноморфной структуры на фоне монотонного течения дистимии.

Циклотимия имеет наименьшее значение для терапии в силу незначительной клинической выраженности и, соответственно, проблематичности назначения антидепрессантов при субдепрессиях. Гипомании при этом практически никогда не служат поводом для обращения за помощью. Разумеется, для понимания природы более выраженных эпизодов аффективных расстройств существенно выявление циклотимических колебаний в анамнезе.

Клинические признаки и симптомы

Аффективные расстройства в их типичных полярно различающихся формах — депрессии (меланхолии) или гипомании (мании) — практически всегда представляют феноменологически сложные клинические образования, включающие изменения различных сфер психической деятельности и соматических функций. Наряду с настроением, т.е. эмоциональными колебаниями или изменениями, наиболее доступными субъективной и объективной регистрации, аффективные расстройства затрагивают мотивацию деятельности, побуждения, витальные влечения, произвольный контроль поведения, когнитивную деятельность (как в ее регуляторно-исполнительных функциях — внимания, памяти, темпа и объема ассоциаций, общей продуктивности, так и в идеаторных, содержательных проявлениях), физиологические ритмы, уровень бодрствования, общий психический и физический тонус, двигательную активность, вегетативную регуляцию, различные соматические функции вплоть до трофических. В развитии всех этих процессов изменения настроения не всегда первичны, хотя модальность аффекта обычно приравнивается к модальности доминирующей патологической эмоции: тоскливо-заторможенная депрессия связана с доминированием тоски, эйфорическая гипертимия — с эйфорической непродуктивной манией, «солнечное» настроение — с типичной классической гипоманией и др. Указанные выше изменения различных физиологических систем в той или иной мере отражаются в нарушениях поведения — общем подъеме активности либо ее угнетении, ограничении (включая стереотипные проявления тревожного возбуждения).

Феноменологическая структура эндогеноморфных (соответствующих эндогенным фазам в традиционном понимании) гипоманиакальных (маниакальных) и депрессивных состояний представлена соответственно в **табл. 16.1** и **16.2**.

Таблица 16.1. Симптоматика гипомании и мании при аффективных расстройствах по МКБ-10 (с изменениями)

Основные симптомы
Чрезмерно повышенное настроение, не соответствующее обстоятельствам, вплоть до безудержной экзальтации (в мании)
Подъем энергии, общей психической и физической активности с преимущественным нарушением привычных паттернов, пренебрежение профессиональными обязанностями, необоснованные траты
Повышенная двигательная активность, психомоторное возбуждение с речевыми паттернами, трудноизъяснимой неистовой манией двигательная активность становится бесцельной, зачастую сопутствует
Потребность в сне снижена, наиболее выраженное возбуждение обычно появляется в утренние часы и первой половине дня
Дополнительные симптомы
Неустойчивость внимания, повышенная отвлекаемость, отражаемые в незавершенности фраз и действий
Вегетативная неустойчивость с тенденцией к доминированию симпатикотонии, повышение риска обострения сердечно-сосудистых заболеваний
Завышенная самооценка с демонстрацией своих достижений и достоинств вплоть до нелепых идей величия (обычно нестойких, зачастую доступных временной критике)
Возможны гипермнезия, псевдология; мышление в целом непродуктивно за исключением легких форм гипомании
Примечание: приписываемые в современных классификациях особая раздражительность, агрессивность при гипоманиях и даже в маниакальных состояниях в клинической практике редки, иногда они могут отражать сопротивление ограничениям активности больных со стороны окружающих; еще меньше оснований приписывать маниям собственно аффективной природы неконгруэнтные аффекту параноидные образования

МКБ-10 — Международная классификация болезней 10-го пересмотра.

Таблица 16.2. Симптоматика эндогеноморфных депрессий при повторных рекуррентных депрессиях и депрессивных эпизодах биполярного расстройства (по МКБ-10 с изменениями)

Основные симптомы
Сниженное настроение в течение большей части дня вне зависимости от ситуации; в тяжелых случаях возможно появление тягостного физического оттенка тоскливого или тревожного изменения настроения, традиционно обозначаемого как витализация аффекта
Снижение (утрата) интересов и способности испытывать удовольствие от деятельности, обычно связанной с положительными эмоциями
Уменьшение активности, повышенная (выраженная) утомляемость и снижение энергии
В тяжелых случаях отмечают так называемый соматический синдром: раннее утреннее пробуждение (за 2 ч и более до обычного времени подъема); усиление депрессии в утренние часы; заметная (объективно наблюдаемая) психомоторная заторможенность или ажитация; снижение массы тела (на 5% и более в течение последнего месяца); снижение либидо
Дополнительные симптомы
Снижение концентрации внимания
Сниженная самооценка и чувство неуверенности в себе
Идеи виновности и самоуничижения, иногда идеи осуждения (со стороны окружающих)
Возможны переживания болезненного бесчувствия (чувство утраты чувств, в том числе анестезия витальных эмоций)
Мрачное пессимистическое видение будущего
Частые мысли о смерти, самоубийстве или самоповреждении
Нарушения сна (преимущественно утренняя диссомния)
Нарушение аппетита (чаще снижение)
Длительность симптомов должна превышать 2 нед

МКБ-10 — Международная классификация болезней 10-го пересмотра.

Маниакальные и гипоманиакальные состояния при аффективных расстройствах

Клинически значимыми гипомании при-[illegible] при длительности не менее 4 суток

рекуррентные депрессии, включая депрессивные фазы биполярного аффективного расстройства

Перечисленные в руководстве МКБ-10 признаки депрессивного эпизода в основном достаточны для предварительной диагностики депрессии при ее первичном выявлении, в том числе и вне психиатрических учреждений, т.е. в условиях общей медицинской сети при соответствующей образовательной и организационной подготовке. Однако данный симптомокомплекс и его формальная структура в виде перечня признаков в МКБ-10, равно как «большое депрессивное расстройство» в руководстве по диагностике и статистике психических расстройств DSM-IV (от англ. Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders), с позиций классической психопатологии эклектичны и в силу заложенных в схему операциональной диагностики противоречий и ограничений создают определенные диагностические трудности и, тем более, трудности при выборе терапии. Вспомогательное значение может иметь определение степени тяжести депрессивного эпизода по МКБ-10 (**табл. 16.3**).

Вместе с тем целесообразно иметь в виду традиционное выделение в качестве наиболее выраженных депрессивных состояний так называемых меланхолических депрессий.

Истинные **меланхолические депрессии** в традиционном понимании (Курт Шнайдер, 1920 г., 1950 г.) всегда включали тяжелые депрессии с типичными соматовегетативными проявлениями (витализацией депрессивного аффекта вплоть до непереносимой боли, тяжести или жжения в груди), с необычайно тягостным, несопоставимым с обыденным опытом тоскливым или тоскливо-тревожным изменением настроения, с заторможенностью вплоть до ступора или возбуждением вплоть до раптуса, угнетением витальных влечений (либидо, аппетита) и побуждений к деятельности. Характерны суточные колебания с утренними ухудшениями состояния. Содержание переживаний определяется идеями малоценности, самоуничижения, самообвинения, иногда осуждения, ипохондрическими образованиями. Психопатологическая структура депрессивных идей не является безусловным дифференцирующим признаком простых и меланхолических депрессий. Здесь возможны и сверхценные, и бредоподобные (типа метафоризации переживаний), и собственно бредовые идеи (самообвинения, осуждения). Наиболее существенны витальная напряженность депрессивного аффекта, а также полная поглощенность депрессивными переживаниями.

Меланхолические депрессии сопряжены с высоким суицидальным риском, хотя суицидальные мысли и действия не зависят всецело от тяжести депрессии.

Таблица 16.3. Критерии тяжести депрессивного эпизода по МКБ-10

Степень тяжести депрессивного эпизода	Симптомы депрессивного эпизода
[illegible]	Обязательное наличие 2 основных и 2 дополнительных симптомов. Затруднены выполнение обычной работы и поддержание привычного уровня социальной активности, но социальное функционирование в целом не нарушено
[illegible]	Обязательное наличие 2 основных и 3–4 дополнительных симптомов. Затруднены выполнение обычной деятельности и поддержание привычного уровня социального функционирования
[illegible]	Обязательное наличие 3 основных, 4 и более дополнительных симптомов, часть из них значительно выражена. Выраженное ограничение или полное прекращение обычной деятельности, социального функционирования

[illegible] Международная классификация болезней 10-го пересмотра.

Меланхолическим депрессиям присуще общее снижение реактивности по отношению к окружающему, отрешенность от внешней ситуации.

Первичные депрессивные эпизоды в рамках собственно аффективных расстройств (F32) обычно имеют сходную с рекуррентными депрессиями (эндогеноморфную) психопатологическую структуру (см. **табл. 16.1**), однако редко достигают значительной степени выраженности, в частности психотического регистра симптоматики. Более существенно заметное влияние внешних ситуационно-средовых факторов на развитие первичного эпизода, в отличие от все более заметной аутохтонности повторных депрессивных эпизодов или депрессивных фаз биполярного расстройства.

Тревожные депрессии в данной главе рассматриваются в общем контексте аффективных расстройств, обособленно от тревожных расстройств невротического регистра. Тревожные депрессии в рамках рекуррентных депрессий обладают принципиально однотипными феноменологическими особенностями и общей структурой всех составляющих депрессивного синдрома. Вместе с тем выраженный тревожный компонент депрессии нередко сказывается на содержании переживаний (частота ипохондрических идей, акцент на депрессивном моноидеизме с проекцией на ближайшее и будущее), а выраженные вегетативно-соматические проявления, относительно большая представленность психомоторного возбуждения неизменно сочетаются с теми или иными признаками заторможенности.

Смешанные аффективные состояния

Смешанные состояния при биполярном расстройстве (включая смену течения с униполярных маний и депрессий на биполярные расстройства I и II типа) не обладают самостоятельной, присущей лишь им симптоматикой. Специфичны только структурно-динамические особенности аффективного синдрома, маниакального (гипоманиакального) или депрессивного, — появление дисгармонии его составляющих, принадлежащих разным функциям и сферам деят[illegible] их изменениях одни компоненты опе[illegible] другие. Возможны [illegible] интенсивности симптомов, ак[illegible] состояния («просветы» при депресс[illegible] или «спады» при маниях). По сравне[illegible] с основными аффективными форм[illegible] смешанные состояния кратковремен[illegible] это своего рода переход между ними. Сн[illegible]чала в направлении противоположно[illegible] аффективного полюса могут измениться эмоциональные и мотивационные пр[illegible]явления или физический тонус. При кратковременных («коротких») циклах смешанные состояния могут практически отсутствуют: фазы резко обрываются, сменяясь либо противоположной фазой, либо интермиссией.

Смешанные состояния требуют гибкой тактики лечения и практически всегда указывают на целесообразность применения тимостабилизаторов. Кроме того, они сопряжены с вегетативной неустойчивостью, физическими дисфункциями, риском обострения или выявления соматической патологии, в частности сердечно-сосудистой. Это оправдывает усиление контроля соматического, а не только психического состояния больного, предпочтительно в стационарных условиях.

Закономерности динамики эндогеноморфных депрессий (рекуррентных депрессий и депрессивных фаз биполярных расстройств)

Существенная для терапии закономерность развития депрессий — общее изменение физиологической реактивности с ее повышением в продроме на начальных этапах болезненного состояния и последующим значительным снижением (в том числе эмоциональной и вегетативной составляющей), что сказывается на повышении толерантности к терапевтическим воздействиям (**табл. 16.4**). Закономерности динамики маниакальных состояний, помимо выраженности психопатологических проявлений, также характеризуются признаками повышения устойчивости к терапевтическим воздействиям на высоте маниакального эпизода

Таблица 16.4. Клиническая динамика депрессии

		Основные симптомы
[illegible]	[illegible]	Повышение чувствительности к внешним воздействиям, эмоциональ[illegible] к психическим и физическим нагрузкам
[illegible]	[illegible]	Фрустрирующее действие ординарных ситуационных факторов, эм[illegible] реакций; телесный дискомфорт, псевдосоматические нарушения, н[illegible] толерантность к психотропным средствам
[illegible]	[illegible]	Устойчивость гипотимных ситуационных реакций: сначала преимуще[illegible] (тревожно-подавленного типа с тенденциями к генерализации [illegible] по поводу к свободно плавающей [illegible] более общим тон) ангедония, аутоэтонная гипо[illegible] ная тревога или подавленность с отчетливым тоскливым тоном настроения); заторможенность; снижение интереса к привычным занятиям к окружающему; угнетение побуждений, влечений; попытки сопротивления болезни, «кризы» самооценки и последующее стойкое ее снижение; усиление симпатикотонии; витализация аффекта; повышение толерантности к психотропным средствам
[illegible]	[illegible]	Развитие [illegible] симптомокомплекс эмоциональных мотивационных [illegible] вых, соматовегетативных, двигательных и когнитивных нарушений [illegible] относительная неизменность; структура депрессивного синдрома соответствует разным психопатологическим уровням — от невротического до витального и, далее, психотического; «закрытая» для внешних влияний структура депрессий, устойчивость к внешним воздействиям (биологическим и психологическим); возможны временные [illegible] с неизменным возвращением болезненного состояния к исходному [illegible] (этап вторичной стабилизации с частичной редукцией проявлений депрессии)
[illegible]	[illegible]	Эмоциональная неустойчивость; зависимость состояния от ситуационно-средовых влияний; гиперсимпатикотония; аномальные изменения биологических показателей; редукция отдельных проявлений депрессивного синдрома
	[illegible]	Исчезновение основных симптомов депрессии; ситуационные [illegible] ния состояния, реакции астенического типа; трудности реадаптации к привычной жизненной среде и социальной роли; вегетативная неустойчивость с относительным преобладанием симпатикотонии; тенденция к нормализации биологических показателей (обычно с отставанием от редукции психопатологических проявлений депрессии)

[illegible] закономерности динамики гипоманий и маний остаются недостаточно [illegible]

Циклотимия и дистимия

В МКБ-10 циклотимия и дистимия [illegible] оснований объединены рубрикой F34 (хронические аффективные расстройства). В DSM-IV циклотимия [illegible] отделена от дистимии и сопоставлена биполярному расстройству. [illegible] долей условности легкие депрессии, развивающиеся на этапах рекуррентного депрессивного расстройства, в частности в результате успешной профилактики за счет систематического приема тимостабилизаторов, могут быть отнесены к циклотимическим депрессиям (субдепрессиям).

Симптоматика циклотимии представляет достаточно гармоничные, порой едва заметные сочетания подъемов и спадов во всех сферах психической и физической активности. Умеренно повышенному

настроению соответствует увеличение работоспособности, оживление интересов, общая интенсивность и, обычно, повышенная продуктивность с ощущением полного здоровья. Это не исключает некоторых поведенческих отклонений и дисгармоний в структуре состояния при формировании его как клинического расстройства.

Субдепрессии и легкие депрессии обычно тоже имеют гармоничную структуру. Легкие спады настроения и активности чаще всего подчиняются суточным колебаниям, хотя и не столь отчетливым, как при выраженных депрессиях. Соматизация депрессивного аффекта в виде дисфункций различных органов и систем с ощущением неясного недомогания — частый компонент циклотимических депрессий. Снижение мотивации к привычной деятельности, ограничение интересов нередко трактуются больными как их «природная лень» и не получают дальнейшей идеаторной разработки. Оформленные идеи вины чрезвычайно редки. Обычная психическая и физическая продуктивность не обязательно снижается, но требует волевого усилия.

Дистимию в современ[illegible] кациях рассматривают ка[illegible] фективных (депрессивных) расст[illegible] с умеренно выраженными прояв[illegible] и хроническим течением. В рамках [illegible] циональной диагностики предпол[illegible] что симптоматика дистимий не дост[illegible] уровня депрессивного эпизода. Это [illegible] ет неопределенным положение дис[illegible] среди других вариантов аффективных расстройств. Наряду с неразвернутой и дисгармоничной структурой депрессивного синдрома, недостаточной клинической оформленностью собственно депрессивной симптоматики, целесообразно выделить ряд существенных не только для установления диагноза, но и для прогноза терапии признаков, дифференцирующих дистимические расстройства и типичные депрессии (**табл. 16.5**).

По своим клиническим характеристикам дистимия не имеет принципиальных отличий от затяжных невротических депрессий или невротического развития. В известной мере замена этих клинических категорий имела дестигматизирующее значение, поскольку термин «невроз

Таблица 16.5. Сравнительная характеристика депрессии и дистимии

Депрессия **Типичный депрессивный синдром**	**Дистимия** **Хроническая неглубокая депрессия**
Снижение реактивности	Повышенная чувствительность к окружающему
Безразличие к окружающему	Раздражительность
Безучастность к происходящему	Обидчивость
Гипестезия, эмоциональная и сенсорная	Гиперестезия, эмоциональная и сенсорная
Однообразие поведения, мышления	Непоследовательность действий и мыслей
Сниженная самооценка	Неустойчивая, чаще завышенная (в скрытой форме) самооценка
Укорочение сна, мучительное бодрствование	Сонливость, поверхностный сон
Заторможенность, мышечная напряженность	Вялость, расслабленность
Навязчивые мысли депрессивного или тревожного содержания, фиксация на упущениях, ошибках или ожидание несчастий в будущем	Застревание на обидах и неудачах, представления о недоброжелательности окружающих
Утрата побуждений	Сохранность побуждений при затруднении их реализации
Потеря аппетита	Чаще усиление аппетита
Совпадающие симптомы	
Ангедония	
Трудности принятия решения	
Нарушения концентрации внимания	
Анергия	
Рецуррентное течение	Хроническое течение

связывается в обыденном сознании с неспособностью индивидуума справляться с не всегда понятными «внутренними конфликтами». В действительности интерперсональный конфликт отнюдь не очевиден при дистимии, в то время как признаки анергии, трудно отличимой от истощаемости и падения выносливости к психическим и физическим нагрузкам, практически неизменно присутствуют в ее клинической картине.

Структура дистимии в большей мере определяется астенической симптоматикой нежели собственно аффективной. Гипотимия, преимущественно недифференцированная, колеблется по выраженности. Вегетативные нарушения чаще смешанные либо непостоянные, отражают скорее дисбаланс симпатико- и ваготонии. Выраженные волевые нарушения отсутствуют, хотя волевой потенциал длительно болеющего индивидуума обычно снижается, произвольный контроль деятельности в целом затруднен, больному трудно поддерживать волевое усилие. Когнитивные функции заметно не страдают, но астеническая или квазиастеническая (анергическая) симптоматика в той или иной мере сказывается на продуктивности деятельности. В части случаев дистимия может приводить к утрате трудоспособности.

Выявление на фоне дистимии более отчетливого депрессивного эпизода принято обозначать понятием «двойная депрессия». Такие эпизоды обычно кратковременны, однако их развитие скорее всего свидетельствует об изменении течения болезни, выявлении ранее скрытых аутохтонных механизмов рекуррентности (не исключено и приближение течения к биполярному расстройству II типа). В этих случаях дистимия оказывается только этапом в развитии аффективного расстройства.

Клинические рекомендации

Современная терапия аффективных расстройств основана на преемственности и сочетании активной купирующей (обрывающей), стабилизирующей (продолжающейся активной) и поддерживающей терапии, включающей методы и средства профилактики. Завершающие этапы лечения и профилактики рецидивов предполагают применение не только биологических средств терапии, но и психосоциальных мероприятий, направленных на социально-психологическую поддержку больных, дестигматизацию и установление партнерских отношений с врачом и другими специалистами в сфере психического здоровья. Партнерство, т.е. взаимодействие, необходимо на всех этапах терапии. Систематическое лечение, следующее за острым периодом купирования фазы (эпизода), с регулярным выполнением рекомендаций и контролем концентрации препарата в плазме крови позволяет влиять на течение аффективных расстройств, склонных к рекуррентности, хронизации, усилению выраженности и структурному усложнению каждой последующей фазы.

В купирующей терапии маниакальных и гипоманиакальных состояний, как и в профилактике биполярного расстройства, средствами первого выбора считают соли лития (чаще всего используют лития карбонат). Соли лития по скорости действия уступают некоторым нейролептикам с преимущественно седативным эффектом (хлорпромазин, левомепромазин, клозапин, зуклопентиксол), особенно при инъекционном применении последних. Однако при «чистой» мании препараты лития предпочтительны с патогенетической точки зрения и при использовании в качестве средства профилактики аффективных фазных колебаний. Недостаток лития карбоната заключается в отсутствии инъекционных форм. Для купирующей терапии (при психомоторном возбуждении разного генеза, маниях) ранее успешно применяли лития оксибутират** (в настоящее время истек срок регистрации препарата в России). Суточная доза лития оксибутирата** — 1600–4800 мг (8–24 мл 20% раствора). Возможно его капельное и внутримышечное введение. По сравнению с нейролептиками, лития карбонатом и антиконвульсантами

лития оксибутират" наиболее безопасен при сопутствующей соматической и органической патологии.

Необходимое условие применения препаратов лития — контроль концентрации лития в плазме крови. Для купирования мании концентрацию доводят до 0,8–1,4 ммоль/л, а в дальнейшем поддерживают на уровне 0,6–0,8 ммоль/л. Обычно такое содержание лития в плазме крови можно поддерживать приемом лития карбоната в суточной дозе 600 мг.

Препараты лития обладают рядом побочных эффектов (тремор, полиурия и другие нарушения функций почек), но они обычно преходящи или преодолимы. В целом, при терапии препаратами лития преобладают положительные эффекты. Резкое прекращение их приема приводит к быстрому возобновлению рекуррентного течения аффективного расстройства с маниакальными или гипоманиакальными состояниями разной степени выраженности.

По эффективности лечения мании и предупреждения рецидивов маниакального и депрессивного состояний при биполярном расстройстве I типа с солями лития сопоставима эффективность препаратов вальпроевой кислоты, широко применяемых в качестве антиконвульсантов при лечении эпилепсии. Суточная доза вальпроевой кислоты в качестве купирующего средства составляет 500–1000 мг; для поддерживающей терапии и профилактики — не более 500 мг.

При биполярном расстройстве II типа, циклотимии и быстрых циклах наиболее оправдано применение другого и иного антиконвульсанта — карбамазепина. При профилактике униполярной рекуррентной депрессии карбамазепин — препарат первого выбора. Больные обычно хорошо его переносят, хотя для исключения [illegible] необходимо перед лечением [illegible] подсчет лейкоцитарной формулы. Для купирования и профилактики гипо[illegible] [illegible] пролонгированные формы карбамазепина. Стандартная суточная доза препарата 200–400 мг. При [illegible] рекомендовано [illegible] до 1000–1200 мг.

В последнее время предпринимались попытки обоснования применения в качестве купирующих и тимостабилизирующих средств других противоэпилептических препаратов — ламотриджина, окскарбазепина.

Для экстренного купирования мании предпочтительно инъекционное введение нейролептиков (хлорпромазина, клозапина, зуклопентиксола, галоперидола). Они оказывают седативное действие вскоре после введения или после нескольких инъекций, но практически не влияют на механизмы фазного течения. При прекращении их применения происходит рецидив симптоматики. Сочетание приема нейролептиков с препаратами лития чревато возникновением нейротоксических эффектов (тремора, акатизии), вегетативной лабильности и физического дискомфорта, создающих впечатление развития смешанных состояний. В последние годы появляется все больше работ, указывающих на эффективность применения при маниях и гипоманиях таких антипсихотических препаратов, как кветиапин, оланзапин, арипипразол. Однако доказательных данных для решения вопроса о целесообразности их использования при собственно аффективной патологии пока недостаточно.

Клинические эффекты нейролептиков могут служить дифференциально-диагностическими критериями для определения природы маниакальных и гипоманиакальных состояний. Если под влиянием нейролептиков происходит редукция двигательного и речевого возбуждения, присоединение характерных и доминирующих нарушений (например, идей величия), стоит предположить не аффективную, а шизоаффективную или шизофреническую природу заболевания. В то же время если применение солей лития или антиконвульсантов приводит к [illegible] редукции [illegible] и [illegible] нарушений, [illegible] состояние правомерно [illegible] к аффективным расстройствам.

Инъекционное введение бензодиазепинов [illegible]

клоназепама), в том числе в сочетании с препаратами лития, относительно безопасно. Бензодиазепины выполняют роль симптоматических средств на первых этапах активной терапии тимостабилизаторами. В дальнейшем необходима профилактика препаратами лития или антиконвульсантами.

Общая концепция терапии депрессий в последние годы видоизменилась в связи со сменой поколений антидепрессантов, формированием новых подходов к комплексной терапии и развитием новых форм оказания помощи, в частности вне стен стационаров. Новые терапевтические средства позволяют иначе оценивать перспективы и организационные формы терапии депрессий, нежели 20–30 лет назад.

В этой связи можно кратко обозначить этапы формирования современной стратегии терапии депрессий — именно стратегии, так как речь идет не только и не столько о конкретных антидепрессантах, улучшении их фармакологических свойств и повышении эффективности, сколько об изменении их соотношения с другими методами терапии в общей системе лечения больных, страдающих депрессиями и тревожно-депрессивными состояниями (**табл. 16.6**). Наконец, нужно говорить об определенном изменении содержания лечения, которое сегодня включает не только методы биологической терапии, но и формы психологического и психосоциального воздействия.

Данные подходы принципиально могли бы быть приложены и к стратегии терапии аффективных расстройств в целом. Однако реальные клинические возможности вовлечения в терапевтическое партнерство больных при развитии у них маниакальных состояний и приверженность их терапии минимальны, равно как и возможности оказания им помощи в первичной медицинской сети.

Восстановительная терапия предполагает развертывание полипрофессиональной деятельности в широкой клинической практике, включая первичную медицинскую сеть, с обеспечением максимальной доступности помощи лицам, страдающим депрессиями.

Возможности этой терапии, направленной на восстановление прежней социальной роли и профессиональных способностей пациента, в полной мере проявились только в последнее десятилетие. Это связано с тем, что наряду с оправдавшими себя при выраженных, тяжелых депрессиях трициклическими антидепрессантами

Таблица 16.6. Этапы развития современной стратегии терапии депрессий

1990-е гг.	Установление приоритета безопасности терапии
	Этические и правовые аспекты терапии
	Смещение акцентов в направлении амбулаторной терапии, организация лечебной помощи в первичной медицинской сети
	Фармакоэпидемиологические, фармакоэкономические подходы
2000-е гг.	Формирование концепции восстановительного лечения: • устранение симптомов — только одна из задач терапии; • цель лечения — восстановление исходного уровня социального функционирования; • особое внимание к восстановлению когнитивных функций; • поиск новых организационных форм помощи, в том числе ориентированных на семью, сообщество
2010 и ближайшие годы	Формирование индивидуальных программ терапии, определение их длительности
	Гармонизация различных терапевтических возможностей и подходов (нелекарственные биологические методы, фармакотерапия, психотерапия в разнообразных формах, психосоциальные программы, организация самопомощи, семейная терапия)
	Достижение клинически оправданной экспертной дифференциации связанных с терапией и реабилитацией понятий, таких как «ответ на терапию», «терапевтическая эффективность», «ремиссия» и «интермиссия», «личностно-социальное восстановление»
	Формирование партнерства среди специалистов, а также между специалистами, пациентами и общественной средой

(ТЦА) появились новые фармакологические группы. Их достоинства и преимущества по сравнению с трициклическими соединениями обусловлены не столько мощностью антидепрессивного действия (здесь они чаще уступают трицикликам), сколько существенно меньшей выраженностью побочных эффектов, а следовательно, большей безопасностью. Именно выраженные побочные эффекты, в том числе кардиотоксические, гепатотоксические и нейротоксические, ограничили сферу применения таких высокоэффективных ТЦА, как кломипрамин, амитриптилин, имипрамин, а также необратимых ингибиторов моноаминоксидазы (ИМАО). В особой мере эти ограничения касаются общей медицинской практики. Вместе с тем современный выбор антидепрессантов (основные из них представлены в **табл. 16.7**) достаточно широк. Многие из этих средств лишены существенных побочных эффектов, при определенных условиях их с успехом можно применять.

Таблица 16.7. Антидепрессанты, используемые в современной отечественной медицинской практике

Группа препаратов и их международное название	Диапазон доз, мг	Средние суточные дозы, мг
Трициклические антидепрессанты		
Амитриптилин	10–400	125–200
Доксепин**	25–100	50–75
Имипрамин	25–400	100–200
Кломипрамин	25–300	100–200
Тетрациклические (четырехциклические) антидепрессанты		
Мапротилин	25–250	100–150
Миансерин	15–120	30–90
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина		
Пароксетин	10–80	20–40
Сертралин	25–200	50–100
Флувоксамин	50–400	100–200
Флуоксетин	10–80	20–40
Циталопрам	10–60	20–40
Эсциталопрам	5–20	10
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина		
Венлафаксин	25–225	75–150
Дулоксетин	30–120	60
Милнаципран	25–100	50
Миртазапин	15–90	30–45
Обратимые ингибиторы моноаминоксидазы типа А		
Моклобемид	150–600	300–450
Пирлиндол	25–400	125–250
Агонисты мелатониновых рецепторов		
Агомелатин	25–50	25
Атипичные трициклические антидепрессанты		
Пипофезин	25–500	150–300
Прочие (атипичные) препараты		
Адеметионин	200–1600	Внутривенно 200–400, внутрь — до 1600
Ребоксетин**	2–12	4–8
Тразодон	50–600	200–450

в общесоматических учреждениях и первичной медицинской сети.

В качестве антидепрессантов иногда используют бензодиазепиновый транквилизатор алпразолам, нейролептические средства флупентиксол и хлорпротиксен. Принадлежность антидепрессанта к той или иной подгруппе определяется его химической структурой, но далеко не всегда соотносится с его конечным фармакологическим действием. Большинство антидепрессантов поливалентны по влиянию на различные нейромедиаторы (серотонин, норадреналин, дофамин) и соответствующие рецепторные системы. Отдельные атипичные антидепрессанты иногда относят к разным группам или определяют как модуляторы серотониновых рецепторов, например тразодон.

Предпочтение в современной терапии депрессий отдают препаратам с наименее выраженными побочными эффектами. Кроме того, многие из современных средств можно принимать 1–2 раза в сутки, что важно при длительном амбулаторном лечении. При выборе препарата нужно принимать по внимание известные особенности терапевтического действия того или иного антидепрессанта.

- Сбалансированность действия тианептина, сертралина, венлафаксина, дулоксетина, мапротилина, пирлиндола, липофезина. На отдельных этапах терапии мапротилин, венлафаксин, реже другие препараты из этого ряда могут проявлять и активирующее действие.
- Наличие предусмотренного активирующего компонента антидепрессивной активности у селективных ингибиторов обратного захвата серотонина — флуоксетина, пароксетина, в меньшей степени циталопрама и эсциталопрама, а также у препарата двойного действия милнаципрана.
- Относительное преобладание (или опережающее проявление) анксиолитических свойств по сравнению с собственно антидепрессивными у миансерина и флувоксамина.
- Наличие снотворного эффекта при стойкой бессоннице у тразодона, а также у миртазапина.
- Умеренно выраженное активирующее (антиастеническое) действие липофезина.
- Этапность действия пароксетина: активирующий эффект в первые 2 недели терапии может провоцировать вегетативный дисбаланс и тревогу, однако в последующем обычно проявляется ожидаемое антидепрессивное действие препарата. Отчасти подобные эффекты присущи многим селективным ингибиторам обратного захвата серотонина (СИОЗС) и серотонина и норадреналина (СИОЗСН). Важна осведомленность пациента о таких предсказуемых или непредсказуемых (отражающих индивидуальную чувствительность) особенностях фармакологического действия препаратов.
- Повышение аппетита и склонность к увеличению массы тела при применении ТЦА, особенно амитриптилина, а также миртазапина и миансерина.

На разных этапах терапии, а также в зависимости от принимаемых доз препаратов и индивидуальной чувствительности активирующий и седативный компоненты фармакологического действия антидепрессантов могут сменять друг друга. Важно, чтобы устойчивым было собственно антидепрессивное действие.

Целесообразность применения ТЦА, особенно в инъекционных формах, в последние десятилетия нередко оспаривают, что связано с достаточно широким выбором новых препаратов, не отягощенных выраженными побочными эффектами (холинолитическим, седативным). Вместе с тем при тяжелых меланхолических депрессиях ТЦА, несомненно, обладают более выраженным терапевтическим потенциалом по сравнению с СИОЗС и большинством других современных антидепрессантов. Обрывающее действие оказывают именно ТЦА, а при депрессиях особой выраженности — только электросудорожная терапия. Напротив, умеренно выраженные депрессии не требуют применения ТЦА: чем менее выражены основные симптомы депрессии, тем больше оснований рассчитывать на успешность применения антидепрессивных средств

с умеренной тимоаналептической активностью. При легких депрессиях доказана эффективность когнитивно-бихевиоральной психотерапии.

При выборе адекватного лечения депрессии нужно ориентироваться не только на операциональные критерии тяжести состояния, но и на измерительные приемы, в частности с использованием оценки выраженности по Шкале депрессии Гамильтона (**рис. 16.1**).

Необходимо остановиться на некоторых общих принципах лечения эндогеноморфных депрессий. Отчасти эти правила распространяются и на терапию аффективных расстройств в целом.

Монотерапию оправданно считают предпочтительной тактикой современного лечения: рекомендовано назначение и применение одного препарата в течение не менее 3 нед (желательно 6 нед) с достижением максимально переносимой терапевтической дозы к 7–14-м суткам лечения. В рекомендациях последних лет эти сроки увеличиваются (от 6 нед до 2 мес применения одного препарата). При отсутствии положительного эффекта выбранного антидепрессанта и наличии стойких побочных эффектов препарат может быть отменен с последующим выбором иной терапевтической тактики (назначение другого лекарственного средства или комбинированной терапии)

Пациент должен быть заранее предупрежден о возможных побочных эффектах и готов их перенести ради достижения основного терапевтического результата Начало терапевтического действия современных антидепрессантов, и об этом также должен знать пациент, предполагается

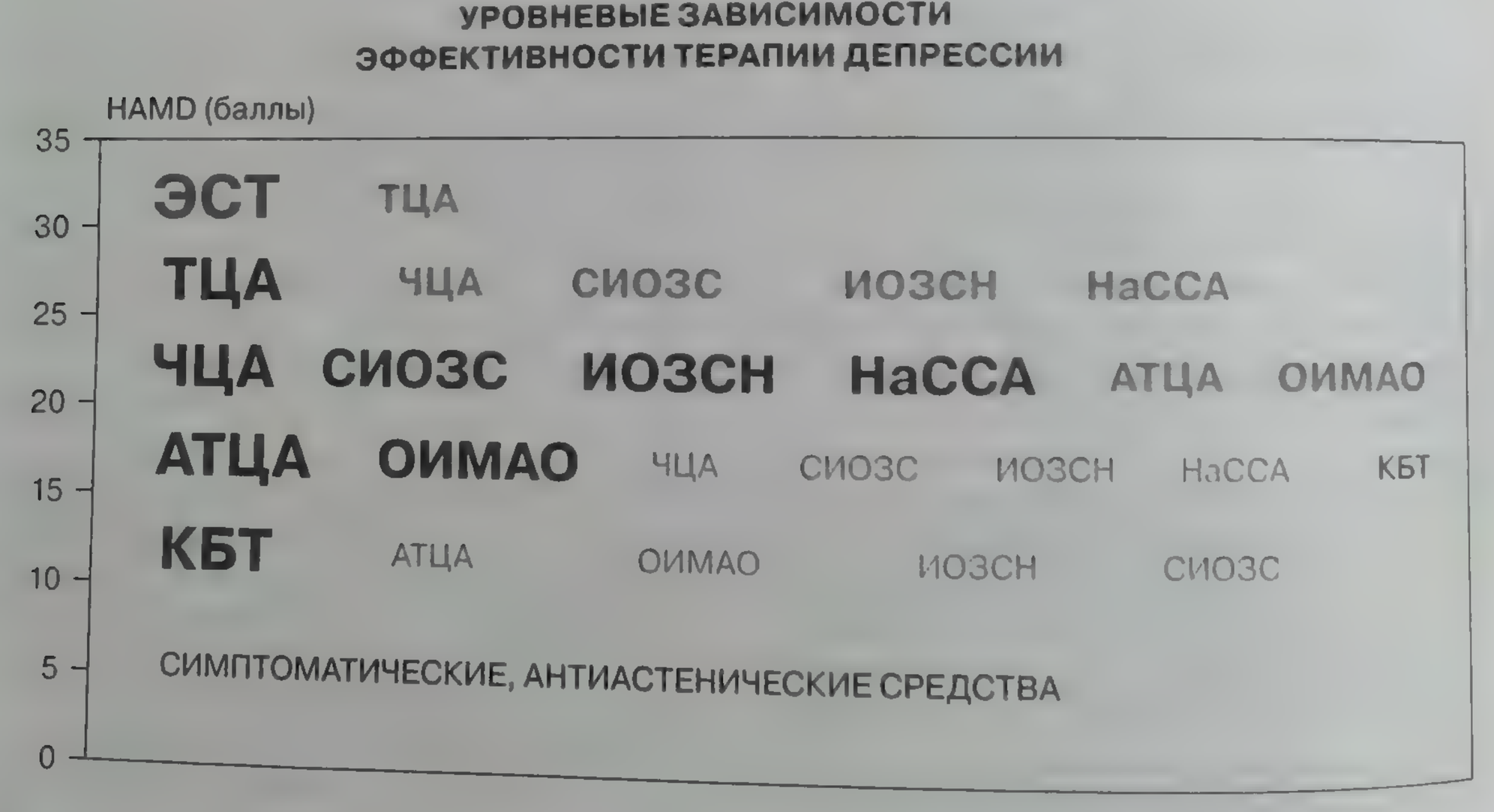


Рис. 16.1. Предпочтительность выбора терапевтических средств в зависимости от клинико-психопатологического уровня депрессии (с регистрацией выраженности симптоматики по Шкале депрессии Гамильтона). ЭСТ — электросудорожная терапия; ТЦА — трициклические антидепрессанты; ЧЦА — четырехциклические антидепрессанты; СИОЗСН — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина; СИОЗС — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина; НаССА — норадренергические и специфические серотонинергические антидепрессанты; АТЦА — атипичные трициклические антидепрессанты (пипофезин); ОИМАО — обратимые ингибиторы моноаминоксидазы; КБТ — когнитивно-бихевиоральная терапия

не ранее окончания 1–2-й недели терапии. Общая длительность купирующего (острого) этапа терапии обычно составляет 1,5–2 мес. Затем следует продолжение лечения в терапевтически активных дозах в течение 3–6 мес (этап стабилизирующей или продолжающейся активной терапии), после чего дозы могут быть снижены до поддерживающих. Кроме того, предлагается использование минимальных или стандартных доз избранного (и оказавшегося эффективным) антидепрессанта с профилактической целью. В качестве профилактических средств более оправданно использовать тимостабилизаторы: при рекуррентных депрессиях предпочтителен карбамазепин, при биполярном расстройстве — препараты лития или вальпроевой кислоты. Тактика их применения та же, что и при маниакальных и гипоманиакальных состояниях.

Тимостабилизаторы — не только основа профилактики аффективных расстройств, но и основной компонент терапии смешанных состояний. Более того, при прогрессировании смешанных состояний и усилении амплитуды аффективных колебаний целесообразно применять только тимостабилизаторы, избегая назначения антидепрессантов или снижая их дозу, так как опасность инверсии аффекта и перехода депрессии в типоманию при терапии антидепрессантами существенно возрастает. В большей мере это относится к ТЦА, однако инверсию аффекта наблюдают при лечении и СИОЗС, и антидепрессантами двойного действия.

В современной терапии особое значение имеют переносимость и безопасность антидепрессантов и тимостабилизаторов. Переносимость подразумевает отсутствие выраженных побочных явлений, как очевидных для пациента (сухость во рту, головная боль, нарушения зрения), так и не столь явных — изменений сердечного ритма, артериального давления, симптомов поведенческой токсичности (нарушение тонкой координации движений, снижение уровня бодрствования), когнитивных нарушений (концентрации внимания, оперативной памяти, скорости выполнения логических операций, пространственной ориентировки). Когнитивные функции особенно важны для работающего человека. Интеллектуализация труда, использование технических средств, частое выполнение действий с постоянным переключением и перераспределением внимания, коммуникативная деятельность — все это требует от современной терапии качеств, щадящих и поддерживающих когнитивные функции. Существуют, правда, единичные указания на некоторые гендерные различия в переносимости препаратов, например преимущество СИОЗС у женщин до наступления менопаузы или одинаковую переносимость ТЦА у мужчин и женщин после 60 лет. Однако эти наблюдения требуют дальнейшего подтверждения и уточнения.

В последнее время при терапии антидепрессантами все большее внимание уделяют сохранению сексуальных функций и отсутствию у антидепрессантов таких побочных эффектов, как ослабление эрекции, задержка эякуляции, подавление оргазма. Необходимо учитывать, что сексуальные функции (особенно либидо) всегда страдают при депрессии и способны к восстановлению при адекватной терапии антидепрессантами. Неблагоприятные эффекты ТЦА общеизвестны. Напротив, сообщения об отрицательном влиянии новых поколений антидепрессантов единичны. Практически отсутствуют публикации, касающиеся часто встречающихся в клинической практике отрицательных эффектов миансерина и миртазапина (особенно у мужчин). Такого рода нежелательные явления (нарушение эрекции, либидо) связаны лишь с длительным применением названных препаратов и отнюдь не отменяют их прочих положительных свойств.

Безопасность — физиологически и деонтологически не менее важная категория, чем переносимость. Она включает отсутствие отрицательного влияния на метаболические процессы и функции отдельных органов и систем, что особенно значимо при длительной терапии.

Помимо биологической непереносимости (выраженности холинолитических или иных побочных эффектов),

необходимо учитывать возможную психологическую непереносимость — особую чувствительность пациента к побочным явлениям. Иногда это выражается в его чрезмерном внимании к сохранности и поддержанию некоторых актуальных для повседневной деятельности функций: неприемлемость даже легкого тремора пальцев рук для музыкантов, сухости во рту для преподавателей и др. Нередко психологическая непереносимость связана с обостренной чувствительностью к боли и физическому дискомфорту.

Признавая монотерапию важнейшим принципом современного лечения депрессий, необходимо считать оправданными и некоторые виды дополняющей, сопутствующей терапии. Например, терапия прикрытия должна предшествовать назначению основного антидепрессанта при заранее известной интолерантности или вероятности осложнений. Адъювантной терапией дополняют основную в целях усиления или стабилизации действия основного антидепрессанта. При этом используют соматотропные и нейрометаболические средства, способные смягчить или предупредить реакции, вызванные сопутствующими органическими и соматическими поражениями. В этих целях применяют также гипотензивные средства (чаще β-адреноблокаторы), вегетостабилизирующие препараты (бензодиазепины для кратковременного применения, гидроксизин, фабомотизол, этифоксин). Церебропротективные средства показаны при наличии церебрастенических, а также когнитивных нарушений, особенно если они были обнаружены при предшествующих курсах терапии и затрудняли полноценную ремиссию и ресоциализацию больного. Назначение адъювантной терапии предпочтительно отложить до этапа, позволяющего оценить эффективность и безопасность основного терапевтического средства. Прежде всего это относится к когнитивным и психовегетативным нарушениям. В большинстве случаев психовегетативные компоненты болезненного состояния выступают частью депрессивного синдрома и редуцируются по мере его обратного развития.

К адъювантным средствам в фазе основной терапии антидепрессантами относят тимостабилизаторы, в частности карбамазепин и соли лития. Их назначение на этапе завершения активной терапии антидепрессантами направлено на коррекцию эмоциональной и вегетативной неустойчивости (обычной для завершения купирующей терапии), но следующее противорецидивное лечение и профилактику вероятных аффективных колебаний. В последнем случае они становится уже основным средством, оказывающим глобальное стабилизирующее действие на неизвестные пока механизмы аффективных колебаний.

Одновременное применение двух антидепрессантов разной химической структуры допустимо в качестве преодоления устойчивости к терапии, но только после проведения двух полноценных курсов монотерапии разными антидепрессантами. Резистентная депрессия служит показанием для стационарного лечения в условиях специализированных учреждений. Это связано с трудностями подбора терапии, необходимостью применения более высоких, чем допустимо в амбулаторных условиях, доз препаратов, высоким риском суицида.

Клинически достаточная продолжительность активной терапии, обычно исчисляемая несколькими месяцами, включая и амбулаторный этап, определяется не отсутствием быстрого наступления терапевтического результата, а закономерностями обратного развития аффективного эпизода, устранением предпосылок рецидива или фиксирования рудиментарной симптоматики.

К современным принципам терапии депрессий относят длительное применение антидепрессантов, продолжающееся после достижения явного улучшения. Отсутствие симптомов депрессии в течение 2–3 нед в настоящее время не считают основанием для резкого уменьшения дозы антидепрессанта или его отмены. В прошлом обрыв депрессии, отсутствие остаточных симптомов к исходу первого месяца лечения считали достаточным основанием для последовательного уменьшения доз

препарата до минимальной или прекращения его приема.

Следование рекомендациям (комплайенс), т.е. согласие, согласованность действий пациента и врача, — важнейший фактор успешности проводимой терапии. Обычно не менее трети терапевтических рекомендаций пациенты выполняют не полностью, нарушая регулярность и точность предписанных назначений. Согласование особенно значимо в амбулаторной практике, где функции контроля терапии в значительной мере передаются, перепоручаются самому пациенту, необходимым образом к этому подготовленному.

Психологическую готовность пациента следовать рекомендациям, определенному режиму, регулярности приема терапевтических и профилактических средств порой чрезвычайно сложно обеспечить при биполярном расстройстве I типа. Здесь определенное содействие может оказать семейное и иное ближайшее окружение. Однако это требует весьма деликатной (избегающей стигматизации и дискредитации больного) психообразовательной работы врача и других специалистов психиатрических служб.

Практически во всех случаях целесообразна комбинированная терапия, сочетающая психофармакотерапию или иные методы биологической терапии (например, транскраниальную магнитостимуляцию, в отдельных случаях электросудорожную терапию) с методами психологического и психосоциального воздействия, включая специальные психотерапевтические методики, организацию благоприятной социальной среды.

В качестве дополнительных симптоматических средств терапия аффективных расстройств нередко требует временного назначения анксиолитиков, а также гипнотических средств, предпочтительно короткого действия, например золпидема или зопиклона. Для предупреждения и коррекции реакций органически измененной почвы индивидуально можно назначать препараты нейрометаболического, церебропротективного действия, но без выраженных стимулирующих свойств (предпочтительны такие лекарственные средства, как никотиноил гамма-аминомасляная кислота, гопантеновая кислота, депротеинизированный гемодиализат, гемодериват, аминофенилмасляная кислота).

Список литературы

1. *Авруцкий Г.Я., Недува А.А. Лечение психически больных. — М.: Медицина, 1988. — 528 с.*
2. *Быков Ю.В., Беккер Р.А., Резников М.К. Депрессии и резистентность. — М.: РИОР, 2013. — 374 с.*
3. *Краснов В.Н. Расстройства аффективного спектра. — М.: Практическая медицина, 2011. — 432 с.*
4. *Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г., Кузавкова М.В. Биполярное аффективное расстройство: диагностика и терапия. — М.: МЕДпресс-информ, 2008. — 384 с.*
5. *Терапия антидепрессантами и другие методы лечения депрессивных расстройств. Доклад Рабочей группы CINP на основе обзора доказательных данных / Под ред. Т. Багай, Х. Грунце, Н. Сарториу С.; пер. с англ. — М.: Российское общество психиатров, 2008. — 216 с.*
6. *Goodwin F.K., Jamison K.R. Manic Depressive Ilness: Bipolar Disorders and Recurrent Depression. — 2nd edition. — New York: Oxford University Press, 2007. — 1289 p.*
7. *Griez E., Faravelly C., Nutt D. et al. (Eds.) Mood DisorderS. Clinical Management and Research Issues. — Chichester: John Wiley & Sons, 2005.*

Глава 17. Невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства

Указатель описаний АС

«Невротическое проявление» — понятие более широкое, чем «невроз» или схожие с ним расстройства. Оно характеризует состояния, объединяемые с болезненными нарушениями лишь феноменологическим подобием. В изолированном виде невротические симптомы выявляют редко, что указывает на наличие многочисленных (как биологических, так и психологических) механизмов их коморбидного формирования. Обычно симптомы невротического уровня сгруппированы и взаимно дополняют друг друга в зависимости от индивидуально-психологических особенностей человека, значимости для него стрессовой ситуации, динамики болезненных нарушений и ряда других факторов. В результате формируются различные формы и варианты, которые в клинической практике составляют основу группы невротических, связанных со стрессом и соматоформных расстройств. В Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) они включены в раздел F4.

Эпидемиология

Изучению невротических, связанных со стрессом и соматоформных расстройств в последние десятилетия уделяют большое внимание не только психиатры, но и врачи других специальностей. Это обусловлено многими факторами, но прежде всего распространенностью психических расстройств среди больных с соматическими заболеваниями. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), более чем у 30% больных, обратившихся в первичную медицинскую сеть, обнаруживают психические нарушения. В США 25% больных общей практики страдают отдельными проявлениями психических расстройств. Изучение однодневного среза пациентов, госпитализированных в одну из крупных профильных больниц Москвы, показало, что у 53,6% отмечались психосоматические нарушения, которые во многих случаях определяли течение болезненного состояния. Риск развития в течение жизни тревожных расстройств составляет 24,5%, в том числе социальной фобии — 13%, посттравматического стрессового расстройства — 8%, генерализованного

тревожного расстройства — 5%, панического расстройства — 3,5%.

При исследовании распространенности психических расстройств в общей медицинской сети и необходимости психофармакологической коррекции их состояния было установлено, что у 67% пациентов многопрофильного стационара и у 80% пациентов поликлиники есть психические расстройства, структура которых варьирует в зависимости от профиля отделения. При этом специальные исследования показывают, что в лечении транквилизаторами нуждаются 49% пациентов стационара и 24% пациентов поликлиники; в лечении антидепрессантами — соответственно 28 и 20%, нейролептиками — 9 и 6%, ноотропами — 11 и 21% больных.

Высокая распространенность психических расстройств в общемедицинской практике обусловлена несколькими причинами, в частности патоморфозом психических заболеваний, более легким их течением с тенденцией к соматизации. Именно поэтому многие больные не попадают в поле зрения психиатров, происходит их перераспределение в общую медицинскую практику. Имеет значение и широкая распространенность сочетанных соматических и психических расстройств, их феноменологическое сходство. Кроме того, расширение возможностей инструментальной диагностики в общей медицине способствовало повышению удельного веса так называемых функциональных соматических расстройств как эквивалентов некоторых вариантов психической патологии.

Отмеченные тенденции современной медицины способствовали актуализации психосоматического подхода (психосоматики), основанного на признании взаимодействия психических и соматических процессов, тесно связанных с окружающей средой. О психосоматическом, биопсихосоциальном заболевании говорят в тех случаях, когда у пациента выявляют четкую связь предрасположенности к болезни, особенностей личности и конкретной жизненной ситуации, в которой он оказался.

Классификация

Психогенные и соматоформные психические расстройства в МКБ-10 входят рубрики F40–48 «Невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства».

- F40 Тревожно-фобические расстройства.
- F40.0 Агорафобия с паническим расстройством и без панического расстройства.
- F40.1. Социальная фобия.
- F41.0. Паническое расстройство.
- F41.1. Генерализованное тревожное расстройство.
- F43.2. Расстройства приспособительных реакций (кратковременная депрессивная реакция, пролонгированная депрессивная реакция, смешанная тревожная и депрессивная реакция).
- F43.8. Другие реакции на тяжелый стресс (нозогенные реакции в связи с тяжелым соматическим заболеванием, которое выступает в качестве психотравмирующего события).
- F44. Диссоциативные (конверсионные) расстройства.
- F45. Соматоформные расстройства.
- F45.2. Ипохондрическое расстройство.
- F48.0. Неврастения.

Этиология и патогенез

Ниже представлены основные факторы, определяющие этиологию и механизмы формирования невротических и соматоформных расстройств.

- **Генетические факторы** — конституциональные особенности психологической склонности к невротическому реагированию и особенности вегетативной нервной системы. Первые доказаны на основании результатов психологических тестов (степень нейротизма), вторые — определением тенденции вегетативной нервной системы реагировать на стрессовые воздействия. По некоторым данным, полная конкордантность определяется у 40% монозиготных близнецов и у 15% дизиготных.

- **Факторы, способствующие** [illegible] невротических расстройств в детском возрасте. Исследования [illegible] прошлых лет [illegible] не доказали однозначности влияния одного из врожденных [illegible] невротических синдромов в детском возрасте. Значительный [illegible] устойчивости [illegible] и обусловлено в сознании. Особенностью [illegible] психологических травм раннего детства на формирование невротических расстройств уделяют [illegible] психоаналитические теории.
- **Личностные особенности**, формируемые в детском возрасте, которые впоследствии становятся почвой для развития невротических расстройств. Значение личности в каждом случае обратно пропорционально степени тяжести стрессовых событий в момент начала невротической реакции. У адаптированной гармоничной личности невроз возникает лишь после серьезных стрессовых событий (например, в военное время).
- **Факторы окружающей среды** (условия жизни, социальное окружение и др.). В подавляющем большинстве случаев наблюдают четкую взаимосвязь между психологическим здоровьем (или нездоровьем) и показателями социального благополучия (или неблагополучия). Неблагоприятные жизненные события (одна из причин — отсутствие в социальном окружении защитных факторов) увеличивают степень дистресса, но не всегда выступают этиологическими факторами в развитии тяжелых невротических расстройств. Достаточно четко все эти факторы были обобщены при системном анализе барьера психической адаптации, нарушение функциональной целостности которого ведет прежде всего к развитию наименее специфических клинических проявлений невротического уровня. Барьер психической адаптации вбирает все особенности психического склада и возможности реагирования человека. Этот барьер имеет две (выделяемые лишь схематично) основы — биологическую и социальную, при этом сам он выступа-

[illegible] их единым интегриров[illegible] динамическим [illegible]
- **Морфологические** [illegible] невротических расстройств. Пр[illegible] невротических нарушениях как функциональных психогенных заболеваниях, при которых в мозговых структурах отсутствуют какие-либо морфологические изменения, в последние годы [illegible] верглись существенному пересмотру. На субмикроскопическом уровне выделены церебральные изменения, в том числе дезинтеграция и деструкция мембранного шипикового аппарата, уменьшение числа рибосом, расширение цистерн эндоплазматической сети. При экспериментальных неврозах отмечена дезинтеграция отдельных клеток гиппокампа. Общими проявлениями нарушений адаптационных процессов в нейронах мозга считают увеличение массы ядерного аппарата, гиперплазию митохондрий, нарастание числа рибосом, гиперплазию мембран, сопровождаемую изменением показателей перекисного окисления липидов.

Представленные этиологические факторы и механизмы формирования невротических и соматоформных расстройств определяют современные стратегии их лечения и целенаправленное рациональное использование разных групп лекарственных препаратов. При этом исходя из психобиосоциального понимания основ развития невротических и соматоформных расстройств лекарственная терапия в системе их лечения входит в комплекс терапевтических мероприятий и комбинируется с психотерапией и решением социогенных значимых для больного проблем.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

До начала лечения необходимы консультации терапевта и невролога, исключающие связь симптомов с выраженной соматической или неврологической патологией. При стационарном лечении проводят обязательные лабораторные и инструментальные исследования.

Клинические рекомендации

Условия лечения: амбулаторное или недостационарное. При этом необходима комбинация медикаментозного лечения и психотерапии. Госпитализация показана при выраженных расстройствах и нарушении адаптации, для удаления больного из психотравмирующей ситуации, а также для подбора адекватного лечения при резистентных состояниях.

Для выбора варианта психофармакотерапевтического воздействия необходимо оценить следующие факторы:

- выраженность и длительность расстройства;
- выраженность дезадаптации в связи с расстройством;
- результаты предшествующего лечения;
- социокультурные особенности больного;
- возможность поддержки со стороны близких.

В связи с тем, что невротические, связанные со стрессом, и соматоформные расстройства преимущественно относят к нарушениям аффективного спектра, основу их фармакотерапии составляют антидепрессанты, анксиолитики, а также нормотимики и вегетостабилизирующие препараты. Фармакотерапию проводят в значительной части случаев как предпосылку к психотерапии в форме коротких курсов или симптоматического лечения.

Трициклические антидепрессанты (ТЦА), например амитриптилин, эффективны при большинстве невротических и соматоформных расстройств, но требуют осторожности в подборе адекватных доз в связи с выраженностью побочных действий. Атипичные антидепрессанты (миансерин и др.), ингибиторы моноаминоксидазы (МАО) типа А (моклобемид), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), такие как пароксетин, сертралин, флуоксетин, флувоксамин и циталопрам имеют значительно менее выраженные побочные эффекты. Следует учитывать, что большинство антидепрессантов обладает отсроченным действием (эффект наступает в течение 2–3 нед), и их назначение, появление препаратов с психомотивирующим эффектом иногда требует (на начальных этапах) комплексного сочетания с анксиолитиками, нейролептиками, седативными и β-адреноблокаторами для купирования проявлений тревоги и нарушений сна.

Применяют анксиолитики (алпразолам, феназепам, алимемазин, диазепам и др.), снотворные средства (нитразепам, зопиклон, золпидем), нейролептики типа тиоридазина и алимемазина, нормотимики (предпочтительнее карбамазепин), β-адреноблокаторы (пропранолол).

Снотворные средства назначают в виде кратковременных курсов, а при предполагаемой связи нарушений сна с аффективными (депрессивными и тревожно-депрессивными) расстройствами используют антидепрессанты с седативно-снотворным компонентом (например, тразодон или миансерин) или нейролептики типа тиоридазина.

Нормотимики (карбамазепин и др.) назначают в небольших и средних дозах.

Нейролептики рекомендуются в тех случаях, когда тревогу сопровождают психомоторное возбуждение и/или дезорганизация мышления, а также при неэффективности лечения.

Наряду с перечисленными психофармакологическими средствами в комплексной терапии невротических и соматоформных расстройств широко используют по показаниям лекарственные препараты разных групп. При их назначении особое место занимает анализ взаимодействия психотропных и других препаратов, с учетом которого принимают решение о комбинированном лечении.

Длительность лечения

Длительность амбулаторного лечения, в том числе поддерживающего, составляет от 3 нед до 12 мес.

Длительность стационарного лечения составляет 30–40 сут с последующим амбулаторным (поддерживающим) лечением от 3 нед до 6 мес в случае неустойчивой ремиссии. Для подбора более эффективного лечения показан полустационарный терапевтический режим (около 30 сут) с последующей поддерживающей терапией.

Прогноз

Ожидаемый результат лечения — полное или значительное обратное развитие клинических проявлений болезни, что можно достичь закреплением полученного эффекта с помощью амбулаторной фармакотерапии с постепенным снижением суточной дозы и отменой препарата.

Тревожно-фобические расстройства

Тревожно-фобические расстройства — группа расстройств, в клинической картине которых преобладает боязнь определенных ситуаций или объектов (внешних по отношению к субъекту), не представляющих реальной опасности. В результате больной обычно избегает таких ситуаций или переносит их, преодолевая чувство страха.

Фобическая тревога субъективна, физиологически и поведенчески не отличима от других типов тревоги и может быть различной по интенсивности (от легкого дискомфорта до ужаса).

Классификация

- F40. Фобические тревожные расстройства.
  - — F40.0. Агорафобия.
  - — F40.1. Социальные фобии.
  - — F40.2. Специфические (изолированные) фобии.
  - — F40.8. Другие фобические тревожные расстройства.
  - — F40.9. Фобическое тревожное расстройство неуточненное.

Фобические тревожные расстройства

Беспокойство больного может быть сфокусировано на отдельных симптомах. Среди них отмечают дрожь от страха или обморочное ощущение, ассоциируемое с боязнью умереть, потерять над собой контроль или сойти с ума. Ощущение

[illegible] и фобиями [illegible] обычно [illegible] Часто фобическая тревожность [illegible] возникает одновременно [illegible] о постановке двух диагнозов (фобическое тревожное расстройство и депрессивный эпизод) или только одного [illegible] от с учетом степени преобладания [illegible] расстройства над другим, а также последовательности их возникновения. Если критерии для депрессивного расстройства существовали еще до того, [illegible] появились фобические симптомы, тогда первое расстройство диагностируют как основное.

Агорафобия

Агорафобия — довольно хорошо очерченная группа фобий, включающая боязнь остаться без какой-либо помощи вне дома в толпе и в общественных местах, в одиночестве, при переездах в поезде, автобусе, самолете и др. Несмотря на то что интенсивность тревоги и выраженность избегающего поведения могут быть различны, это наиболее дезадаптирующее из фобических расстройств, приковывающее некоторых пациентов к дому.

Тревога ограничена только (или преимущественно) двумя из следующих ситуаций: толпа, общественные места, передвижение вне дома и путешествие в одиночестве. Избегание фобических ситуаций значительно выражено. Часто присутствуют депрессивные и навязчивые симптомы и социальные фобии. Некоторые больные агорафобией испытывают лишь слабую тревогу, так как всегда могут избежать фобических ситуаций. Наличие других симптомов, в том числе депрессии, деперсонализации, обсессивных расстройств и социальных фобий, не противоречит диагнозу при условии, что они не преобладают в клинической картине.

В большинстве случаев лечение агорафобии без панического расстройства комбинированное (фармако- и психотерапия) либо предпочтение отдают психотерапии. Наибольшее улучшение наблюдают при поведенческой психотерапии (погружение в фобическую ситуацию) в сочетании с антидепрессантами и высокомощными бензодиазепинами.

При лечении агорафобии с паническим расстройством краткосрочная фармакотерапия дает положительные результаты, но при отмене препаратов частота обострений составляет 35–75%.

При лечении агорафобии без панического расстройства используют ТЦА (кломипрамин, имипрамин) в высоких дозах (иногда парентерально). В России из СИОЗС при агорафобии без панических расстройств разрешены к применению пароксетин, сертралин, циталопрам, эсциталопрам, венлафаксин, флуоксетин и флувоксамин. Эффективны мощные бензодиазепиновые анксиолитики (алпразолам, бромдигидрохлорфенилбензодиазепин); обратимые ингибиторы МАО (моклобемид).

При лечении агорафобии с паническим расстройством используют бензодиазепиновые анксиолитики (алпразолам, клоназепам). К числу антидепрессантов, применяемых в этих случаях, относят флуоксетин, флувоксамин, имипрамин (преимущественно парентерально) в сочетании с анксиолитиками и снотворными средствами, кломипрамин (курс внутривенных введений) и амитриптилин (предпочтительно парентеральное введение).

Отмечают некоторую эффективность при использовании обратимых ингибиторов МАО (моклобемид), атипичных антидепрессантов (тразодон), нормотимиков (карбамазепин, вальпроевая кислота), β-адреноблокаторов (пропранолол).

При проведении психотерапии особое внимание следует уделять когнитивно-бихевиоральным методам.

Длительность лечения обычно составляет 1–3 мес с последующим поддерживающим назначением антидепрессантов, симптоматическим использованием (эпизодически или кратковременно) анксиолитиков, снотворных и седативных средств.

Ожидаемые результаты лечения

В ходе лечения следует добиваться значительного обратного развития клинических проявлений и восстановления социальной активности больных с возможностью преодоления ситуаций, ранее провоцировавших тревогу и панические приступы (редукция избегающего поведения).

Социальные фобии

Социальные фобии — [illegible] страх пристального внимания со стороны других людей (обычно в малых группах).

Данное расстройство одинаково часто возникает у мужчин и у женщин.

Характерные симптомы — [illegible] лица, дрожание рук, тошнота, постоянные позывы на мочеиспускание. Иногда больной убежден, что какие-либо из этих расстройств и составляет его основную проблему. Страх может быть ограниченным (например, только страх приема пищи в присутствии других людей, публичных выступлений, встреч с определенным кругом знакомых) или диффузным, включающим почти все социальные ситуации вне семейного круга. Обычно страху сопутствуют заниженная самооценка и боязнь критики. Часто больные избегают определенных ситуаций, что в крайних случаях приводит к социальной изоляции.

При фармакотерапии антидепрессантами предпочтение следует отдавать обратимым ингибиторам МАО (моклобемид, лучше использовать высокие дозы); другие ингибиторы МАО назначают при соблюдении диетических ограничений (исключение тираминсодержащих продуктов). СИОЗС применяют первые 2–3 нед в комбинации с анксиолитиками, снотворными и седативными средствами. Бензодиазепиновые транквилизаторы обычно малоэффективны, за исключением клоназепама. β-Адреноблокаторы (пропранолол и др.) применяют кратковременно, преимущественно для купирования выраженных тревожных состояний. Из методов психотерапии используют когнитивно-бихевиоральную, а также групповые формы. Длительность лечения обычно составляет 6–12 мес.

Ожидаемые результаты лечения

Следует добиваться значительного или частичного обратного развития клинических проявлений болезни и явлений дезадаптации. Эффект оценивают по редукции следующих симптомов:

- тревоги, возникающей в момент совершения действий и социальных контактов;

- тревоги ожидания пугающей ситуации;
- избегания социальной активности и контактов;
- коморбидных расстройств, в частности депрессии.

Специфические (изолированные) фобии

Специфические (изолированные) фобии — иррациональный страх какого-либо объекта (например, животного) или определенной ситуации (например, высоты, грома, темноты, закрытого пространства, мочеиспускания или дефекации, употребления определенных пищевых продуктов, лечения зубов, вида крови или травмы) с необходимостью их избегать.

Частые объекты нозофобий — лучевая болезнь, венерические инфекции, гепатит С и синдром приобретенного иммунодефицита.

Роль пусковой ситуации расстройства выполняет изолированная ситуация, попадание в которую может вызвать панику, как при агорафобии или социальной фобии. Специфические фобии обычно возникают в детстве или юношеском возрасте и могут существовать десятилетиями. Снижение адаптации зависит от того, насколько легко больной может избегать фобической ситуации.

Лечение бензодиазепиновыми транквилизаторами, а также β-адреноблокаторами (пропранолол), проводят короткими курсами и как эпизодическое превентивное и купирующее вмешательство. Антидепрессанты применяют при появлении депрессии, включая маскированные и субклинические варианты. Используют поведенческую психотерапию. Длительность лечения обычно составляет от 3 нед до 6 мес.

Другие тревожные расстройства

Другие тревожные расстройства [illegible]

навязчивых симптомов и даже некоторых элементов фобической тревоги при условии, что они вторичные и умеренно тяжелые. Тревога и депрессия — наиболее частые эмоциональные реакции на стрессовые события, жизненные сложности, разочарования и утраты. Тревожное напряжение при этом отражает повышенную готовность человека к быстрому ответу на стрессовые факторы. Состояния подавленности, угнетения и заторможенности, определяющие депрессию, часто возникают вследствие осознания безысходности ситуации. Переход простых тревожных и депрессивных аффектов в болезненные расстройства характеризуется их отрывом от первоначальных переживаний, затягиванием и хронизацией, сопровождаемой усложнением психопатологической симптоматики.

Классификация

- F41. Другие тревожные расстройства
  - — F41.0. Паническое расстройство (эпизодическая пароксизмальная тревожность).
  - — F41.1. Генерализованное тревожное расстройство.
  - — F41.2. Смешанное тревожное и депрессивное расстройство.
  - — F41.3. Другие смешанные тревожные расстройства.
  - — F41.8. Другие уточненные тревожные расстройства.
  - — F41.9. Тревожное расстройство неуточненное.

Паническое расстройство

Паническое расстройство (эпизодическая пароксизмальная тревожность) — заболевание, для которого характерны рецидивирующие приступы резко выраженной тревоги (паники), не ограниченные какой-либо особой ситуацией [illegible] ситуационно, непредсказуемые.

Как и при других тревожных расстройствах, основная симптоматика [illegible] сердцебиения, одышка, головокружение [illegible]

за грудиной и чувства нереальности (деперсонализация и/или дереализация). Кроме того, как вторичное явление часто присутствует боязнь умереть, потерять контроль над собой или сойти с ума. Паническое расстройство не следует использовать в качестве основного диагноза, если при появлении первых приступов паники пациент страдал депрессивным расстройством. В этом случае приступ паники вторичен по отношению к депрессии.

Основные препараты для лечения панического расстройства — анксиолитики (алпразолам, клоназепам, бромдигидрохлорфенилбензодиазепин) и СИОЗС. Анксиолитики особенно эффективны при преобладании в клинической картине вегетативных и соматоформных расстройств. Алпразолам предпочтительнее назначать в случаях коморбидности панических расстройств и депрессии. Анксиолитики быстро облегчают состояние больных, но длительность лечения при этом не должна превышать 1–1,5 мес. Из СИОЗС используют пароксетин, сертралин, циталопрам. Возможно назначение других представителей этой группы антидепрессантов (флуоксетин, флувоксамин). Их применяют как в период активного лечения, так и для профилактики последующих рецидивов болезненного состояния. Используют и ТЦА (имипрамин, кломипрамин), особенно при преобладании в клинической картине фобического компонента. Дозы антидепрессантов в начале лечения обычно ниже, чем при депрессивных расстройствах, в процессе лечения их постепенно повышают до эффективных. При отмене психофармакотерапии панические приступы часто возникают вновь. Частота рецидивирования в первые 6–12 мес составляет 30–75%, поэтому рекомендовано длительное (не менее 1 года) профилактическое лечение. В этих случаях предпочтительнее назначение СИОЗС как препаратов с высокой переносимостью. Альтернативное лечение следует рассматривать при отсутствии эффекта после 6–8 нед.

Цель лечения — исчезновение или значительное сокращение частоты приступов паники и коморбидных расстройств. Эффективность лечения оценивают по редукции следующих основных клинических проявлений:

- интенсивности страха во время панического приступа;
- частоты панических приступов;
- тревоги ожидания панических приступов;
- вегетативно-соматических нарушений, связанных с расстройством;
- коморбидных расстройств, прежде всего депрессии.

Генерализованное тревожное расстройство

Генерализованное тревожное расстройство — распространенная и устойчивая тревога, не ограниченная или не вызванная преимущественно какими-либо особыми окружающими обстоятельствами («свободно плавающая»).

Характерны чрезмерная тревога и беспокойство (ожидание «плохого»), связанные с различными событиями или видами деятельности (такими как работа или учеба). Доминирующие симптомы изменчивы, но включают жалобы на устойчивую нервозность, ощущение страха, мышечное напряжение, потливость, тремор, головокружение и чувство дискомфорта в эпигастральной области. Часто выражена боязнь несчастного случая или болезни, которые, по мнению больного, ожидают его самого или его родственников в ближайшее время. Течение различно, но существует тенденция к волнообразности и хронификации.

Основные препараты для лечения этих расстройств — анксиолитики (алпразолам, феназепам, лоразепам и др.), хотя их длительное назначение нецелесообразно. Из СИОЗС используют сертралин, эсциталопрам, циталопрам, флуоксетин, флувоксамин. Необходимо принимать во внимание способность указанных препаратов усиливать тревогу (особенно в начале лечения), что иногда требует терапии «прикрытия» — сочетания с анксиолитиками и снотворными средствами (гипнотиками). β-адреноблокаторы (пропранолол)

назначают кратковременно при выраженных вегетативных нарушениях. Иногда назначают «мягкие» нейролептики, такие как тиоридазин.

Показана когнитивно-бихевиоральная и краткосрочная психодинамическая психотерапия.

Используют релаксационные методы: аутогенную тренировку, саморегуляцию. Наряду с индивидуальными занятиями рекомендованы групповые методы психотерапии.

Длительность лечения составляет 4–6 мес.

Смешанное тревожное и депрессивное расстройство

Смешанное тревожное и депрессивное расстройство — заболевание, при котором в психическом статусе больного в сравнительно равной степени сосуществуют симптомы тревоги и депрессии, и невозможно говорить о значимом преобладании тех или других до той степени, которая позволила бы рассматривать их раздельно у конкретного больного. Если же симптомы и тревожности, и депрессии настолько выражены, что позволяют поставить отдельный диагноз каждого из этих расстройств, следует кодировать оба диагноза и не использовать данную рубрику.

В клинической картине обнаруживают вегетативные симптомы (тремор, ощущение сердцебиения, сухость во рту, бурление в животе и др.). Пациентов с подобным комплексом симптомов обычно наблюдают врачи общей практики.

Лечение амбулаторное.

Предпочтение отдают препаратам, обладающим антидепрессивным и анксиолитическим действием, а также хорошей переносимостью. К их числу относят тианептин, миансерин в малых дозах, пароксетин, алпразолам, флувоксамин и др. Возможно назначение снотворных средств, нейролептиков (тиоридазин, сульпирид), ноотропных препаратов.

Из направлений психотерапии используют когнитивно-бихевиоральную и краткосрочную психодинамическую, а также релаксационные методы.

Обсессивно-компульсивное расстройство

Обсессивно-компульсивное расстройство — заболевание, для которого характерны постоянно повторяющиеся обсессии (навязчивые мысли, фантазии, сомнения, страхи) и компульсии (навязчивые побуждения или действия), осознаваемые пациентом как проявления болезненного состояния и воспринимаемые с чувством сильного внутреннего сопротивления.

Классификация

- F42. Обсессивно-компульсивное расстройство.
  - — F42.0. Преимущественно навязчивые мысли или размышления.
  - — F42.1. Преимущественно компульсивные действия (навязчивые ритуалы).
  - — F42.2. Смешанные навязчивые мысли и действия.
  - — F42.8. Другие обсессивно-компульсивные расстройства.
  - — F42.9. Обсессивно-компульсивное расстройство неуточненное.

Клинические признаки и симптомы

Навязчивости обычно не связаны с привычным жизненным укладом больного, они почти всегда тягостны и, несмотря на сопротивление пациента, настойчиво проникают в сознание, занимая центральное место в психической деятельности. Больной считает эти мысли собственными, даже если они непроизвольны и невыносимы. Навязчивости нередко имеют элементы агрессивного, сексуального или вызывающего отвращение содержания, воспринимаемого больным как нечто совершенно чуждое его личности. Компульсивные действия не доставляют внутреннего удовольствия и не приводят к выполнению полезных задач. Их смысл заключен в предотвращении каких-либо объективно

маловероятных событий, причиняющих вред больному. Обычно такое поведение больной воспринимает как бессмысленное и сопротивляется ему. Обсессивно-компульсивное расстройство с равной частотой возникает у мужчин и женщин. Начинается оно обычно в детском или юношеском возрасте. Течение вариабельное, чаще хроническое.

У 50% больных заболевание возникает до 24 лет, у 80% — до 35 лет. 70% случаев дебюта расстройства связаны со стрессовыми ситуациями. У мужчин существует тенденция к более раннему дебюту и тяжелой симптоматике. В 30% случаев на фоне лечения не происходит улучшения психического состояния. В течение жизни 80% больных заболевают другими психическими расстройствами.

Клинические рекомендации

Обсессивно-компульсивное расстройство относится к числу труднокурабельных. Фармакотерапия включает применение антидепрессантов, нейролептиков и анксиолитиков. Лечение проводят ТЦА кломипрамином («золотой стандарт» для лечения этих расстройств) и СИОЗС (пароксетин, сертралин, эсциталопрам, флуоксетин, флувоксамин). В начале лечения возможно усиление «целевой» симптоматики. Терапевтический эффект наступает через 12–26 нед. Применяют также комбинации СИОЗС и «мягких» нейролептиков — хлорпротиксена, тиоридазина, алимемазина. Из анксиолитиков чаще всего назначают бензодиазепиновые транквилизаторы — клоназепам, алпразолам, бромдигидрохлорфенилбензодиазепин, хлордиазепоксид и др. (целесообразны короткие курсы с целью купирования выраженной тревоги). При резистентной симптоматике возможно назначение инцизивных нейролептиков (галоперидол, рисперидон, оланзапин и др.), а также их комбинации с кломипрамином (например, рисперидон + кломипрамин).

Из методов психотерапии наиболее эффективна краткосрочная психодинамическая.

Преимущественно навязчивые мысли или размышления

Преимущественно навязчивые мысли или размышления («умственная жвачка») — повторяющиеся и устойчивые мысли, побуждения или образы, которые больной воспринимает как навязчивые и неуместные, в результате этого возникают выраженная тревога или дистресс. Иногда данные идеи — незакончленные, бесконечно рассматриваемые альтернативы, связанные с неспособностью принять обычное, но необходимое решение в повседневной жизни.

Связь между навязчивыми размышлениями и депрессией особенно тесная, поэтому диагнозу обсессивно-компульсивного расстройства следует отдать предпочтение лишь в том случае, если навязчивые мысли возникают или сохраняются при отсутствии симптоматики, характерной для депрессивного эпизода.

Большая часть компульсивных действий связана с очисткой от загрязнения (в основном мытье рук), повторными проверками для получения гарантии того, что потенциально опасная ситуация не может возникнуть, или соблюдением аккуратности и опрятности. В основе такого поведения лежит обычно боязнь опасности, ожидаемой самим пациентом, или той, которой он может подвергнуть другого.

Реакция на тяжелый стресс и нарушения адаптации

Расстройства, рассматриваемые в этом разделе, представляют нарушенные адаптационные реакции на тяжелый пролонгированный стресс, препятствующие успешному приспособлению и ведущие к нарушению социального функционирования. Их идентифицируют не только с учетом симптоматики и характера течения, но и на основе очевидности влияния исключительно неблагоприятного события в жизни, вызвавшего острую стрессовую реакцию, или значительной жизненной перемены, ведущей к продол-

[illegible] нарушенным обстоятельством [illegible] нарушения адаптации.

Эта рубрика включает также посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР), имеющее отдельно специфические и характерные клинические признаки.

Классификация

- F43. Реакция на тяжелый стресс и нарушения адаптации.
  - F43.0. Острая реакция на стресс.
  - F43.1. Посттравматическое стрессовое расстройство.
  - F43.2. Расстройство приспособительных реакций.
  - F43.8. Другие реакции на тяжелый стресс.
  - F43.9. Реакция на тяжелый стресс неуточненная.

Клинические рекомендации

Лечение чаще амбулаторное. Помещение больных в стационар целесообразно при выраженных расстройствах и нарушениях адаптации, для удаления из психотравмирующей ситуации, а также для подбора адекватного лечения.

Для выбора варианта терапевтического воздействия необходимо оценить следующие факторы:

- выраженность и длительность расстройства;
- выраженность дезадаптации в связи с расстройством;
- результаты предшествующего лечения;
- возможности поддержки со стороны близких;
- социокультуральные особенности больного.

Острая реакция на стресс

Острая реакция на стресс — транзиторное нарушение значительной тяжести, которое возникает у лиц без видимого психического расстройства в ответ на исключительный физический и психологический стресс и проходит обычно в течение нескольких часов или дней. Стрессом может быть сильное переживание (например, угроза безопасности для близкого человека), природная катастрофа, несчастный случай, война, преступление, или внезапно или необычно резкое и угрожающее изменение в социальном положении, или в положении больного (к примеру, потеря многих близких или пожар в доме). Риск развития расстройства возрастает при физическом истощении или наличии органических факторов (например, у пожилых больных).

В возникновении и тяжести острых реакций на стресс играют роль индивидуальная уязвимость и адаптивные способности человека. Симптомы включают начальное состояние оглушенности с некоторым сужением поля сознания и снижением внимания, неспособность адекватно реагировать на внешние стимулы и дезориентировку. Это состояние могут сопровождать дальнейший уход от окружающей ситуации (вплоть до диссоциативного ступора) или ажитация и гиперактивность (реакция бегства, фуга). Часты вегетативные признаки панической тревоги (тахикардия, потливость, покраснение). Возможна частичная или полная амнезия стрессового события.

Для лечения острой реакции на стресс применяют анксиолитики (обычно используют бензодиазепиновые транквилизаторы в качестве средств симптоматической коррекции расстройств, зачастую парентерально), снотворные средства (для коррекции расстройств сна), антидепрессанты с седативным действием. При тенденции к затяжному течению и углублению депрессивных расстройств назначают высокоактивные три- и тетрациклические антидепрессанты (кломипрамин, имипрамин, амитриптилин, мапротилин), нормотимики (карбамазепин), нейролептики (тиоридазин, алимемазин, хлорпротиксен).

Показана психотерапия (релаксационные методы, когнитивно-бихевиоральная, семейная и групповая).

Посттравматическое стрессовое расстройство

Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) — современное определение известных в прошлом психиче-

нарушений, описанных в рамках невротических (психогенных) реакций, состояний, личностного развития у лиц, переживших чрезвычайные ситуации. С этих позиций ПТСР — часть пограничных психических расстройств, в развитии которых основополагающее место занимают неспецифические нарушения непсихотического уровня. ПТСР не включает основные формы невротических и психопатических расстройств, но и не подменено ими. Для синдромогенеза этого расстройства характерны общий стереотип, идущий в направлении от реакции на то или иное событие к хронифицированному болезненному состоянию, и наличие (как и при других психогенных расстройствах) следующих признаков:

- установленного факта возникновения расстройства в связи с психической травмой;
- связи психических нарушений с сохраненной актуальностью для больного психотравмирующей ситуации;
- отражением в болезненных переживаниях больного психической травмы (критерий психологически понятных связей).

В настоящее время диагноз ПТСР занимает одно из центральных мест в числе так называемых новых пограничных психических расстройств, специально выделяемых в последние десятилетия. Это связано (прежде всего с точки зрения клинической психиатрии) с динамическим анализом влияния чрезвычайных ситуаций на психическое здоровье. На модели ПТСР видно, что остро возникшая жизнеопасная ситуация может в последующем, на относительно отдаленных этапах неврозогенеза, спровоцировать развитие психических и связанных с ними соматических расстройств.

Частота острых психогенных реакций (острых стрессовых расстройств) при чрезвычайных ситуациях относительно незначительна. Однако переживания людей, находившихся в районах стихийных бедствий, катастроф, войн, если даже они и не получили телесных повреждений, бесследно не проходят. Накопление невротизирующих проявлений и их отдаленная активация под влиянием значимого психогенного события — отражение общих закономерностей формирования функциональных нарушений интегрального барьера психической адаптации. Нередко при этом незначительные на первый взгляд факторы служат пусковым механизмом, раскручивающим предуготовленный предшествующей индивидуальной историей конгломерат биологических и социально-психологических взаимодействий. В результате на клиническом уровне возникают те или иные отдаленные (отставленные) формы и варианты психической дезадаптации. Отличие ПТСР в том, что оно возникает у большого числа людей после пережитой ими общей, объединяющей, обычно внезапно развившейся жизнеопасной ситуации, последствия которой, несмотря на порой значительную временную давность, продолжают существовать в качестве индивидуально значимой психогении.

Впервые ПТСР было описано в США на основе длительного изучения психического состояния военнослужащих американской армии, вернувшихся после войны во Вьетнаме. При этом были выделены основные критерии, объединяющие ПТСР и отделяющие его от других непсихотических психических расстройств. В настоящее время к их числу относят:

- установление факта перенесенного стрессового состояния во время стихийного бедствия, катастрофы, войны;
- наплывы навязчивых воспоминаний (реминисценций) об имевших место жизнеопасных ситуациях;
- мучающие сновидения с кошмарными сценами пережитого;
- стремление избегать эмоциональных нагрузок;
- неуверенность из-за страха появления мучающих воспоминаний («проигрывания трагедии») и, как результат этого, откладывание принятия решений, неконтактность с окружающими;
- комплекс неврастенических расстройств с преобладанием повышенной раздражительности и снижения концентрации внимания и «тонуса функционирования», стигматизация отдельных патохаракте-

рологических симптомов и тенденция к формированию психопатических нарушений с эпизодами антисоциального поведения (алкоголизация, наркомания, цинизм, отсутствие уважения к официальным лицам, прежде всего к допустившим пережитую трагедию, и др.).

Каждый из перечисленных критериев не специфичен только для ПТСР, однако вместе они составляют достаточно типичную картину. С клинической точки зрения ПТСР может включать весь феноменологический набор основных психопатологических непсихотических проявлений. Выделение ПТСР как особого вида пограничных психических расстройств имеет значение для прогнозирования его развития после того или иного события и для разработки необходимых в этих случаях специальных профилактических и реабилитационных программ.

В зависимости от начала и продолжительности симптомов, типичных для ПТСР, различают три его варианта.

- Острое, продолжительностью 1–3 мес (в случае развития непосредственно после жизнеопасного события расстройства, продолжающегося менее 1 мес, больше оснований для его оценки в рамках острой реакции на стресс).
- Хроническое, продолжительностью более 3 мес.
- С отсроченным началом (характерные симптомы начинают появляться не менее чем через 6 мес после воздействия травмирующего события).

Лечение чаще амбулаторное. При выраженных расстройствах адаптации, суицидальных мыслях, агрессивном или деструктивном поведении, осложнении злоупотреблением алкоголем и наркотическими средствами рекомендована госпитализация.

ПТСР — труднокурабельное расстройство. Позитивные симптомы (например, ночные страхи) легче лечить, чем негативные (например, социальное избегание). Для фармакотерапии применяют высокие дозы антидепрессантов (ТЦА, ингибиторы МАО, СИОЗС), карбамазепин, вальпроевую кислоту и препараты лития. Из СИОЗС используют сертралин, пароксетин, эсциталопрам, флуоксетин, флувоксамин. Для купирования тревоги или бессонницы кратковременно применяют бензодиазепиновые анксиолитики и снотворные средства. При резистентности к лечению назначают нейролептики. При снижении активности и проявлениях апатии из антидепрессантов предпочтительнее пирлиндол, пипофезин, моклобемид; при выраженных или частых эпизодах тревоги — миансерин, тразодон. Лечение длительное, обычно 6–12 мес (но не менее 8 нед).

Показана психотерапия:

- релаксационные методы;
- когнитивно-бихевиоральная терапия;
- семейное консультирование;
- социальная поддержка (в виде семейной и групповой психотерапии).

Расстройство адаптации

Расстройство адаптации — состояние субъективного дистресса и эмоционального расстройства, препятствующее социальному функционированию и продуктивности, возникающее в период адаптации к значительному изменению в жизни или стрессовому жизненному событию (потеря близких, переживание разлуки, миграция, положение беженца). Важную роль в риске возникновения и формирования расстройств адаптации играет индивидуальная предрасположенность, уязвимость.

Проявления очень вариабельны и включают депрессивное настроение, тревогу, беспокойство (или их сочетание), чувство неспособности справиться с ситуацией, а также некоторое снижение продуктивности в повседневной жизни. Возможны расстройства поведения (вплоть до вспышек агрессивности), особенно в юношеском возрасте. Характерной особенностью может быть кратковременная или длительная депрессивная реакция.

Лечение преимущественно амбулаторное, полустационарное. При выраженных нарушениях поведения возможна госпитализация.

Для лечения расстройств адаптации применяют анксиолитики (диазепам, бромдихлорфенилбензодиазепин,

алпразолам, клоназепам — в виде коротких, 1–3 нед, или прерывистых курсов во избежание развития зависимости) и снотворные средства. При депрессивной реакции применяют антидепрессанты — пирлиндол, пипофезин, СИОЗС. При смешанной тревожной и депрессивной реакции к антидепрессантам присоединяют β-адреноблокаторы (пропранолол), анксиолитики, реже нейролептики (тиоридазин, алимемазин, сульпирид), нормотимики (карбамазепин). При выраженной депрессии с тенденцией к хронификации болезненного состояния назначают ТЦА.

Из методов психотерапии используют когнитивные, поведенческие и релаксационные (аутогенная тренировка) техники.

Диссоциативные расстройства

Для диссоциативных (конверсионных) расстройств характерны полная или частичная потеря нормальной интеграции между памятью на прошлые события, способностью осознавать себя как личность и непосредственными ощущениями, а также способностью управлять движениями тела. В эту рубрику включены только расстройства физических функций, в норме произвольно контролируемых, и потеря чувствительности. Расстройства, включающие болевые ощущения и комплекс других физических ощущений, опосредованных через вегетативную нервную систему, классифицированы в рубрике психосоматических нарушений.

Классификация

- F44. Диссоциативные (конверсионные) расстройства.
  - F44.0. Диссоциативная амнезия.
  - F44.1. Диссоциативная фуга.
  - F44.2. Диссоциативный ступор.
  - F44.3. Транс и одержимость.
  - F44.4. Диссоциативные двигательные расстройства.
  - F44.5. Диссоциативные конвульсии.
  - F44.6. Диссоциативная анестезия или потеря чувственного восприятия.
  - F44.7. Смешанные диссоциативные (конверсионные) расстройства.
  - F44.8. Другие диссоциативные (конверсионные) расстройства.
  - F44.9. Диссоциативное (конверсионное) расстройство неуточненное.

Клинические признаки и симптомы

Диссоциативные (конверсионные) расстройства возникают под влиянием психогенных факторов, часто внезапны и имеют тенденцию к спонтанному обратному развитию через несколько недель или месяцев после травмирующего события. Хронические расстройства, особенно параличи и потеря чувствительности, могут возникать на основе существования неразрешимых проблем и межличностных сложностей.

Симптомы часто соответствуют представлению больного о том, как должно было бы проявляться психическое заболевание. При этом медицинский осмотр и обследование не выявляют каких-либо явных соматических или неврологических нарушений.

Клинические рекомендации

До начала лечения необходимо проведение консультаций терапевта (или других специалистов), соответствующих лабораторных и инструментальных обследований, исключающих соматическую и неврологическую природу заболевания.

Применяют анксиолитики (кратковременный курс, в том числе парентерально, для купирования острых проявлений заболевания; предпочтение отдают бромдигидрохлорфенилбензодиазепину, диазепаму), нейролептики (тиоридазин, алимемазин, перициазин, сульпирид, хлорпротиксен; при грубых поведенческих расстройствах и нарушениях сознания — хлорпромазин или левомепромазин парентерально однократно или в виде

короткого курса), антипсихотики (при циклическом в комбинации с аксиолитиками или [illegible] типа тиоридазина, алимемазина, [illegible] МАО) в комбинации с аксиолитиками, С [illegible] в комбинации с [illegible]).

Диссоциативные состояния, которые сохранились в течение 1–2 лет до обращения к психиатру, часто резистентны к лечению.

Показана психотерапия:

- психодинамическая;
- когнитивно-бихевиоральная;
- суггестивная.

Длительность лечения составляет от 3 нед до 6 мес.

Диссоциативная амнезия

Диссоциативная амнезия — потеря памяти, обычно на недавние и важные события, не обусловленная органическим заболеванием головного мозга и не объясняемая обычной забывчивостью или усталостью.

Амнезия обычно парциальна и избирательна, сфокусирована на стрессовых событиях. Полнота амнезии часто варьирует день ото дня и при оценке разными исследователями. Часто возникают разнообразные аффективные состояния. Возможны растерянность, нарушения поведения, направленные на поиск внимания, а иногда, наоборот, позиция спокойной примиренности. Отмечают бесцельное бродяжничество, сопровождаемое гигиенической запущенностью (чаще в течение 1–2 сут).

Диссоциативная фуга

Диссоциативная фуга — диссоциативная амнезия в сочетании с внешне целенаправленными действиями. В некоторых случаях с удивительной степенью полноты принимается новая идентичность личности.

В период фуги возникает амнезия, тем не менее посторонним наблюдателям поведение пациента в это время может казаться абсолютно нормальным. Больной сохраняет гигиенические навыки и навыки несложного социального взаимодействия с незнакомыми людьми.

Диссоциативный ступор

Диссоциативный ступор [illegible] с его критериями ступора присутствуют [illegible] сти (по результатам соматического и [illegible] психологического обследования) [illegible] в недавнем прошлом обнаруживают [illegible] хогенные стрессовые события или выраженные межперсональные или социальные проблемы.

Характерно резкое снижение или отсутствие произвольных движений и нормальных реакций на внешние раздражители (свет, шум, прикосновение), полное (или почти полное) отсутствие речи, спонтанных и целенаправленных движений. Иногда отмечают признаки нарушения сознания, мышечного тонуса, дыхания, а в некоторых случаях ясно, что больной не пребывает ни в состоянии сна, ни в бессознательном состоянии. Абсолютно очевидна психогенная причина в виде недавних стрессовых событий или проблем.

Транс и одержимость

Транс и одержимость — временная потеря ощущения себя как личности и полного осознавания окружающего. В некоторых случаях больные утверждают, что их поступками управляют другая личность, дух, божество или неизвестная сила.

Внимание и осознавание могут быть ограничены или сфокусированы на одном-двух аспектах из непосредственного окружения. Часто наблюдают ограниченный, но повторяемый набор движений, поз и высказываний.

К расстройству относят только те состояния транса, которые непроизвольны и нежелательны и возникают вне религиозных или культурно-приемлемых ситуаций.

Диссоциативные двигательные расстройства

Диссоциативные двигательные расстройства — полная или частичная потеря способности к движению конечностей или их частей.

Движения в конечностях отсутствуют или замедленны. Могут возникать различные по форме и степени нарушения координации (атаксия) с характерной вычур

ной походкой или неспособностью стоять без посторонней помощи (астазия-абазия). Иногда отмечают преувеличенное дрожание одной или более конечностей или всего тела. Характерно тесное сходство почти с любым видом атаксии, апраксии, акинезии, афонии, дизартрии, дискинезии, припадка или паралича.

Диссоциативные судороги

Диссоциативные судороги — судороги, имитирующие эпилептический припадок (псевдоприпадки).

Во время судорог редко наблюдают прикусывание языка, кровоподтеки, связанные с падением, и непроизвольное мочеиспускание. Сознание чаще сохранено, иногда отмечают состояния ступора или транса.

Диссоциативная анестезия, или потеря чувственного восприятия

Диссоциативная анестезия, или **потеря чувственного восприятия**, — полная или частичная потеря чувствительности определенных органов тела, не обусловленная неврологической или соматической патологией.

Области кожной анестезии часто имеют границы, которые связаны с представлениями пациента о функциях органов, отличающимися от медицинских знаний. Потерю чувственного восприятия могут сопровождать жалобы на парестезии. Потеря зрения редко бывает тотальной, чаще наблюдают утрату остроты зрения (неясность видения) или сужение полей зрения. Вопреки жалобам на потерю зрения или кожную чувствительность, часто сохранены общая подвижность и моторная продуктивность. Реже возникает диссоциативная глухота.

Соматоформные расстройства

Для соматоформных расстройств характерны повторные соматические нарушения, постоянное требование медицинских обследований. Отличительная особенность — несоответствие жалоб больного данным соматического или неврологического обследования. Больной обычно против попыток обсуждения возможности психологической обусловленности симптоматики, даже когда ее возникновение тесно связано со стрессовыми жизненными событиями, конфликтами

Классификация

- F45. Соматоформные расстройства.
  - — F45.0. Соматизированное расстройство.
  - — F45.1. Недифференцированное соматоформное расстройство.
  - — F45.2. Ипохондрическое расстройство.
  - — F45.3. Соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы.
  - — F45.4. Устойчивое соматоформное болевое расстройство.
  - — F45.8. Другие соматоформные расстройства.
  - — F45.9. Соматоформное расстройство неуточненное.

Клинические признаки и симптомы

Постоянные соматические жалобы пациента, напоминающие соматическое заболевание. При этом пациенты не придумывает симптомы намеренно. Часто наблюдают истерическое поведение, направленное на привлечение внимания к своему состоянию. Нередко возникают отчетливые депрессивные и тревожные симптомы.

Клинические рекомендации

До начала лечения необходимы консультации соответствующих врачей-специалистов (гастроэнтеролога, кардиолога, гинеколога, уролога, онколога и др.) с проведением лабораторных и/или инструментальных методов обследования для исключения возможной соматической патологии.

Фармакотерапию в большей степени определяет коморбидная симптоматика. Применяют анксиолитики кратковре-

менными или прерывистыми курсами антидепрессанты (пирлиндол, пиперофазин, флувоксамин, малые и средние дозы ТЦА в комбинации с анксиолитиками и/или β-адреноблокаторами; малые и средние дозы тразодона, миансерина; СИОЗС в комбинации с анксиолитиками), снотворные средства, нейролептики (хлоридазин, алимемазин, хлорпротиксен, сульпирид, в том числе парентерально при выраженной тревоге с ажитацией и дезорганизацией мышления или при неэффективности анксиолитиков). При нарушениях вегетативной регуляции и рецидивирующем или хроническом течении назначают карбамазепин. В комплексном лечении целесообразно добавление ноотропных средств и корректоров мозгового кровообращения.

Психотерапия включает следующие методики:

- релаксационные техники;
- когнитивно-бихевиоральная терапия;
- краткосрочная динамическая терапия;
- биологическая обратная связь.

Длительность лечения составляет 3–6 мес.

Ожидаемый результат лечения — купирование клинических проявлений болезни. При частичной ремиссии рекомендована повторная консультация врача-специалиста в соответствии с симптоматикой, в последующем — переход на другую схему фармакотерапии (назначение антидепрессантов или нейролептиков).

Соматизированное расстройство

Соматизированное расстройство характеризуется множественными повторяющимися на протяжении не менее 2 лет и видоизменяющимися соматическими симптомами.

Большинство пациентов имеют длительную и сложную историю контактов со службами первичной и специализированной медицинской помощи, в ходе которых могло быть выполнено множество безрезультатных исследований и бесплодных диагностических манипуляций. Симптоматика может возникать в любой части тела и системе органов, но чаще наблюдают желудочно-кишечные расстройства и кожные ощущения. Течение хроническое и неустойчивое, часто с нарушением социального, межличностного и семейного поведения. Во многих случаях обнаруживают отчетливую депрессию и тревогу. Нередко соматизированное расстройство сопровождают зависимость или злоупотребление лекарственными препаратами.

Недифференцированное соматоформное расстройство

Недифференцированное соматоформное расстройство — заболевание, для которого характерны множественные вариабельные и устойчивые соматические жалобы при отсутствии типичной клинической картины соматизированного расстройства.

Соматические жалобы могут быть малочисленными. Возможна нормальная социальная и семейная адаптация. Психологическая (стрессовая) обусловленность жалоб также может отсутствовать.

Ипохондрическое расстройство

Ипохондрическое расстройство — заболевание, для которого характерны озабоченность возможностью наличия у себя одного или более соматического заболевания или фиксация на физическом уродстве. При этом в ходе медицинского обследования не обнаруживают объясняющей тяжесть состояния соматической или неврологической патологии.

Больной озабочен своим здоровьем и предъявляет устойчивые соматические жалобы. Обычные ощущения он часто интерпретирует как ненормальные, беспокоящие. Пациент может назвать предполагаемое соматическое заболевание или дефект тела, но степень его убежденности изменчива в зависимости от времени и окружения. Часто присутствуют выраженная депрессия и тревога. Выраженность клинической картины и степень социальной дезадаптации обычно имеют хронический и волнообразный характер.

Соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы

Соматоформная дисфункция характеризуется жалобами пациента, подобными тем, которые возникают при соматическом

заболевании органа или системы органов, имеющих вегетативную иннервацию (сердечно-сосудистая, желудочно-кишечная, дыхательная и мочеполовая системы).

Выделяют два типа симптомов. Первый тип включает жалобы, отражающие объективные признаки вегетативных дисфункций (сердцебиение, потливость, покраснение, тремор). Второй — субъективные и изменчивые жалобы, которые пациент соотносит с каким-либо органом или системой органов (быстротечные боли по всему телу, ощущение жара, тяжести, усталости или вздутия живота). При этом незначительные объективные нарушения физиологических функций (икота, метеоризм, одышка и др.) не нарушают физиологического функционирования соответствующего органа или системы.

Устойчивое соматоформное болевое расстройство

Устойчивое соматоформное расстройство — заболевание, для которого характерна хроническая мучительная боль, полностью не объясняемая соматической или неврологической патологией и появляющаяся в сочетании с эмоциональным конфликтом или психосоциальными проблемами.

Хронические болевые синдромы сопряжены с психопатологическими расстройствами. При соматогенных болях часто возникают пограничные психические расстройства, в первую очередь депрессия, астения, ипохондрия. В таких случаях боль обычно рассматривают как причинный фактор, по отношению к которому психические нарушения вторичны. Однако ряд болевых расстройств имеет преимущественно психопатологическое происхождение. При алгиях источник боли может полностью отсутствовать или играть роль только пускового фактора. Клиническая оценка хронической боли часто зависит от взглядов на сам феномен психопатологической боли. В настоящее время наиболее распространена многофакторная модель боли, учитывающая личностный и эмоциональный компоненты болевого переживания, а также коморбидную симптоматику. Выделяют два аспекта в понимании болевого синдрома:

- непосредственное повреждение тканей и связанные с этим ощущения;
- эмоциональное состояние, обусловленное разными причинами.

В отличие от острой боли, при которой первостепенное значение имеет повреждение тканей, эмоциональный компонент тесно связан с ноцицептивной реакцией, а личностные факторы практически не участвуют, хроническую или патологическую боль выделяют как самостоятельное заболевание с первичным процессом в соматической сфере и вторичной дисфункцией периферической и центральной нервной системы при участии личностно-психологических механизмов. Хронической боли свойственны длительность (согласно DSM-IV, более 6 мес), устойчивость к проводимому лечению и отсутствие прямой зависимости от вызвавшей ее причины. Такая боль носит непрерывный, угнетающий характер, характеризуется высокой коморбидностью с психической и соматической патологией, которая, в свою очередь, усиливает выраженность болевого синдрома.

Другие невротические расстройства

Классификация

- F48. Другие невротические расстройства.
  - — F48.0. Неврастения.
  - — F48.1. Синдром деперсонализации-дереализации.
  - — F48.8. Другие уточненные невротические расстройства.
  - — F48.9. Невротическое расстройство неуточненное.

Неврастения

Неврастения — повышенная возбудимость и быстрое истощение психической деятельности («нервная слабость»).

Выделяют два основных вида расстройства, в значительной степени дополняющих друг друга. В первом случае преобладают жалобы на повышенную

утомляемость после умственной нагрузки, с которой часто связано некоторое снижение производственных показателей или продуктивности в повседневных делах. Умственную утомляемость больные описывают как возникновение рассеянности, ослабления памяти, невозможности сосредоточения и неэффективности умственной деятельности. При втором типе неврастении ощущение физической слабости и изнеможения возникает даже после минимальной нагрузки, характерны мышечные боли и невозможность расслабления. При обоих типах расстройства возникает ряд общих неприятных физических ощущений (головокружение, головная боль напряжения и др.), а также беспокойство по поводу снижения умственных и физических способностей, повышенная раздражительность, незначительно выраженная депрессия и тревога, нарушения сна.

Применяют лекарственные средства общетонизирующего и седативного действия растительного происхождения, ноотропные препараты, корректоры мозгового кровообращения, анксиолитики (преимущественно дневные транквилизаторы), иммуномодуляторы, снотворные средства, реже антидепрессанты (предпочтительнее малые дозы препаратов «мягкого» действия без выраженных побочных эффектов — пипофезин, пирлиндол, тианептин). Нередко назначают витаминотерапию.

Используют психотерапию: краткосрочную динамическую, поддерживающую, различные релаксационные методы.

Длительность лечения составляет 3–6 нед.

Синдром деперсонализации-дереализации

Синдром деперсонализации-дереализации — редкое расстройство группы невротических, связанных со стрессом и соматоформных расстройств. Для него характерны жалобы на ощущение нереальности окружающего (дереализация) и/или отчуждения собственного тела, эмоций, мыслей (деперсонализация).

Пациент чувствует, что его ощущения и/или действия ему не подотчетны, окружающие предметы и люди кер[illegible] [illegible] «отдаленно», «искусственно», «бесцветно», «[illegible]». Несмотря на драматический характер переживаний, пациент осознает нереальность изменений своего восприятия. Сознание сохранено, способность к выражению эмоций не утрачена. Синдром деперсонализации-дереализации редко бывает изолированным, чаще он сочетается с другими психическими расстройствами, что требует проведения дифференциально-диагностического анализа как с эндогенными, так и с органическими и психогенными расстройствами.

При первичных деперсонализационных расстройствах целесообразно назначение анксиолитиков в виде коротких курсов (в том числе парентерально). Выбирают психотропный препарат в зависимости от коморбидной симптоматики. При наличии органических изменений используют ноотропные лекарственные средства, при депрессивных расстройствах — антидепрессанты, при паническом расстройстве — антидепрессанты и анксиолитики и др. При резистентном деперсонализационно-дереализационном расстройстве показаны нейролептики.

Психотерапию назначают с учетом коморбидных расстройств.

Список литературы

1. *Аведисова А.С. Новые проблемы психофармакотерапии. — М., 2006. — 167 с.*
2. *Александровский Ю.А. Пограничная психиатрия (антология работ). — М РЛС, 2006. — 1270 с.*
3. *Александровский Ю.А. Пограничные психические расстройства. Руководство для врачей. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 710 с.*
4. *Александровский Ю.А. Психические расстройства в общемедицинской практике и их лечение. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2004. — 235 с.*
5. *Диагностика и терапия пограничных психических расстройств / Под ред Ю.А. Александровского. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. — 1020 с.*

7. Модели диагностики и лечения психических и поведенческих расстройств. Клиническое руководство / Под. ред. В.Н. Краснова, И.Я. Гуревича. — М., 1999. — 225 с.
8. Психиатрия. Национальное руководство / Под ред. Т.Б. Дмитриевой и др. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — С. 170–192, 525–554.
8. Психиатрия. Национальное руководство. Краткое издание / Под ред. Т.Б. Дмитриевой и др. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. — С. 122–139.
9. Смулевич А.Б. Депрессии в общесоматической практике. — М.: МИА, 2000. — 159 с.
10. Смулевич А.Б., Сыркин А.Л. Психокардиология. — М.: МИА, 2006. — 784 с.
11. Снежневский А.В. Шизофрения (цикл лекций). — М.: Макспресс, 2008. — 195 с.
12. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств. Вып. XIV. — М., 2013. — С. 250–304.

Глава 18. Психосоматическая медицина

Термин «психосоматика» впервые был предложен в начале XIX в. немецким психиатром Иоганном Христианом Гейнротом[1], поддерживающим концепцию психогенеза целого ряда соматических заболеваний.

Спустя столетие после появления данного термина венский врач Феликс Дейч, один из учеников Фрейда, ввел во врачебный лексикон понятие «психосоматическая медицина».

В конце XX — начале XXI вв. на первый план при изучении психосоматических расстройств выдвигается концепция комплексного, междисциплинарного подхода (биопсихосоциальная модель Engel G., 1977), предполагающего интеграцию данных психиатрии, психологии, социологии и других дисциплин.

Непреложным, однако (при учете системного подхода и других теоретических построений), остается факт принадлежности психосоматики к медицинским дисциплинам (психосоматическая медицина). В связи с этим, не в плане редукционизма, а с учетом основных положений биопсихосоциальной модели, целесообразна разработка медицинской, клинической модели психосоматических расстройств.

Необходимо подчеркнуть, что построение такой модели требует коррекции декларируемых в ряде исследований представлений об изначально сформированном единстве психических и соматических функций.

Основные составляющие клинической психосоматической модели[2] — измененные аномальные свойства (расстройство личности и телесная конституция как соматический субстрат), а также психические и соматические заболевания, — выступают как независимые переменные. На схематическом изображении модели эти составляющие представлены в качестве исходных точек (**рис. 18.1**). Векторные линии, соединяющие эти точки, представляют сложную систему двусторонних связей, траектории взаимовлияния психических и телесных функций, на пересечении которых и формируется все многообразие клинических форм психосоматических расстройств.

---

[1] Цитата по Alexander F.G., Selesnick S.T., 1968 г.

[2] Модель разработана в отделе пограничной психической патологии и психосоматических расстройств ФГБУ НЦПЗ РАМН и на кафедре психиатрии и психосоматики ФППОУВ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

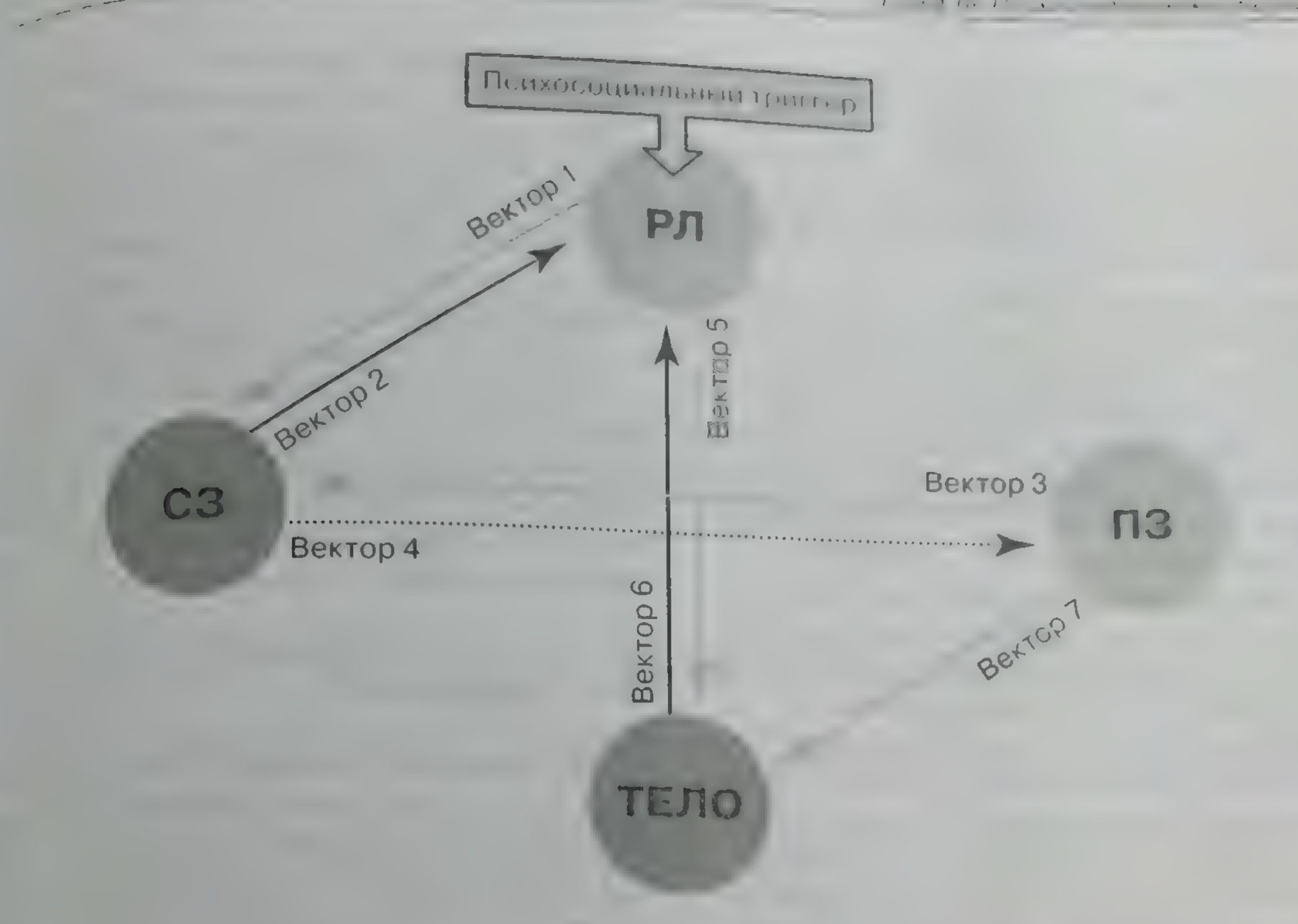


Рис. 18.1. Клиническая психосоматическая модель. РЛ — расстройство личности, СЗ — соматические заболевания, ПЗ — психические заболевания, ТЕЛО — телесная конституция

Вектор 1 «РЛ → СЗ» на **рис. 18.1** отражает роль конституциональных патохарактерологических аномалий[1] как фактора, провоцирующего манифестацию (расстройства личности типа A, D и др. при ишемической болезни сердца) и воздействующего на динамику (патологическое некомплаентное и/или аутоагрессивное поведение, усугубляющее прогрессирование заболеваний внутренних органов) соматического заболевания.

В свою очередь, влияние «СЗ → РЛ» (**вектор 2**) реализуется нозогениями с широким спектром реакций и ипохондрических развитий, отражающих траекторию соматогенно провоцированной динамики расстройства личности.

Вектор 3 «ПЗ → СЗ» отражает негативное влияние аффективных (депрессии, мании) и психотических (бредовых, галлюцинаторных и др.) расстройств на течение и клинический прогноз (вплоть до снижения выживаемости) соматического заболевания.

Вклад соматических заболеваний в развитие психических болезней, «СЗ → ПЗ» (**вектор 4**), реализуется прежде всего манифестацией соматогенных, формируемых по механизмам реакций экзогенного типа, психозов и аффективных расстройств — соматогенных депрессий, маний[2]. Соматические болезни соучаствуют в формировании эндоформных расстройств, выступая, с одной стороны, в качестве триггера, провоцирующе-

[1] В условиях воздействия психосоциальных триггеров расстройства личности, в соответствии с исследованиями, выполненными в психоаналитической традиции, выступают в качестве коннекторов, трансформирующих энергию стрессов в пространство соматической сферы, провоцируя тем самым манифестацию психосоматических заболеваний.

[2] В группу соматогенно индуцированных включены ятрогенные, лекарственно индуцированные психические расстройства.

го дебют аффективного заболевания, а с другой — независимого осциллятора, определяющего ритм манифестации аффективных фаз (соматореактивная дистимия, соматореактивная циклотимия).

Кроме того, выделяют группу психопатологических симптомокомплексов, формируемых в пределах личностных расстройств и психических заболеваний.

Вектор 5 «РЛ → ТЕЛО» и **вектор 7** «ПЗ → ТЕЛО» представляют траекторию развертывающихся в соматической сфере, но не связанных с соматической патологией, невротических (конституционально обусловленные органные неврозы) и психотических (соматопсихоз, дерматозойный бред и др.) симптомокомплексов.

Вектор 6 «ТЕЛО → РЛ» демонстрирует вклад телесной конституции в формирование соматоперцептивных психопатий (соматопатия, соматотония и др.), формирующих «почву» для развития конституционально обусловленных патологических (преимущественно ипохондрических) реакций и развитий.

Эпидемиология

Большинство выполненных на сегодня эпидемиологических исследований предполагает оценку частоты психических расстройств в различных популяциях пациентов общемедицинской сети. По современным оценкам, основанным на диагностических критериях международных классификаций (МКБ-10, DSM-IV-TR), распространенность психических расстройств в общей медицине[1] достигает 19–50%, что в 1,5–5 раз выше популяционных показателей. Наиболее часто обнаруживают депрессивные (8–31%), тревожные (11,6–19%), соматоформные (18–35,9%) расстройства и алкогольную зависимость (2,2–10,1%). При этом прогнозируется дальнейший рост распространенности психопатологических нарушений, в первую очередь за счет повышения частоты психических расстройств, спровоцированных тяжелыми соматическими заболеваниями, разнообразными инвазивными и травматогенными методами их лечения, чреватыми серьезными побочными эффектами, а иногда и угрозой жизни.

Классификация

В современной медицине раздел психосоматики рассматривается как одно из направлений клинической психиатрии.

В соответствии с систематикой, основанной на положениях современной интегративной медицины и отражающей структуру психосоматических соотношений, выделяют две основные категории психосоматических расстройств

- психические расстройства, реализуемые в соматопсихической сфере;
- психические расстройства, спровоцированные (обусловленные) соматической патологией;
- соматические расстройства и болезни, спровоцированные (обусловленные) психической патологией, расстройствами личности или психогенными факторами.

Клиническая классификация психических расстройств в общей медицине представлена в **табл. 18.1**.

Клинические признаки и симптомы

Психические и психосоматические расстройства, наблюдаемые в общей медицине, характеризуются разнообразием психопатологических и соматических проявлений и, вместе с тем, представляют достаточно очерченные формы патологии

[1] Как следует из дефиниции, психосоматические расстройства включают не только круг психических расстройств, представленных в соответствующих разделах современных классификаций (МКБ-10 и DSM-IV-TR). Тем не менее подавляющее большинство современных эпидемиологических исследований ограничено регистрацией психических расстройств в общей медицине, прежде всего по причине отсутствия стандартной классификации психосоматических расстройств.

Таблица 18.1. Клиническая классификация психических [illegible] в общей медицине

Психические расстройства, реализующиеся в соматопсихической сфере	
Соматизированные психические расстройства [illegible]	
Аномалии соматопсихической сферы	[illegible]
Невротическая патология, реализующаяся в соматической сфере и не имеющая медицинского обоснования	Конверсия
	Соматизированное расстройство
	Соматоформное расстройство
	Маскированные депрессии
Сочетанные (имплицированные) психопатологические/соматические расстройства, формируемые на соматически измененной почве	Органные неврозы
Психические расстройства психотического регистра, реализующиеся в соматической сфере	
Соматопсихоз	
Дерматозойный бред (коэнестезиопатическая паранойя/параграфения)	
Ипохондрический (соматический) бред	
Дисморфический бред	
Психические расстройства, провоцированные (обусловленные) соматической патологией	
Нозогении	Реакции
	Развития
Эндоформные расстройства (реакции эндогенного типа)	Шизотипические/шизофренические нозогении
	Эндоформные (эндогеноморфные) аффективные нозогении
Соматогении	Астенические расстройства
	Соматогенные депрессии
	Симптоматические психозы
Соматогенно провоцируемая манифестация (экзацербация) эндогенного заболевания	
Соматические расстройства (болезни), провоцированные (обусловленные) психической патологией, расстройствами личности или психогенными факторами	
Артифициальные (искусственно вызванные, фиктивные) соматические расстройства (*factitious disorders*)	
Невротические экскориации*	
Экскориированные акне**	
Психогенно провоцированные (психосоматические) заболевания (в традиционном их понимании)***	

*__Экскориация__ (от лат. *excorio* — сдирать кожу; синонимы: ссадина, царапина) — механическое, поверхностное, обычно линейное нарушение целостности кожи.

__Акне__ (от лат. *acne*, искаженное греч. *akmē* — вершина) — собирательное обозначение воспалительных заболеваний сальных желез и волосяных мешочков кожи (чаще термин применяют к угрям). **Экскориированные акне — особая форма заболевания, при которой даже незначительные элементы сыпи пациенты расцарапывают или обрабатывают каким-либо инструментом.

***Эта категория включает психосоматические заболевания в традиционном понимании (эмоционально детерминированная, формируемая под влиянием психогенных вредностей соматическая патология) — гипертоническую болезнь, бронхиальную астму и др. Как показывают современные исследования, лишь часть этих болезней может быть отнесена к психосоматическим в собственном смысле слова.

Психические расстройства, реализующиеся в соматопсихической сфере

Соматизированные психические расстройства конституционального, невротического и аффективного регистров

Аномалии соматопсихической сферы, или соматоперцептивная конституция (R. Lemke, 1951), соотносятся с расстройствами личности в МКБ-10 (F60.x). Это не отдельный тип расстройства личности, а особое ее свойство, приобретающее ключевое значение в генезе психосоматических расстройств. Как дискретная категория (составляющая) соматоперцептивная конституция может быть представлена в рамках любого типа расстройств личности, выделенного в МКБ-10. Аномалии соматопсихической сферы подразделяют на 4 типа.

- **Невропатия** (невропатическая конституция) определяется следующими характеристиками: гиперсенестезии в сфере телесной перцепции (гиперпатии, алгии, псевдомигрени), врожденная неполноценность вегетативных функций (сосудистые кризы, головокружения, ортостатические обмороки, сердцебиения, гипергидроз и др.), гипостения (повышенная утомляемость).
- **Соматотония** представлена гипертрофированным сознанием соматического «Я», гедонистическим ощущением повышенного телесного тонуса с потребностью в физической активности и толерантностью к высоким нагрузкам. Характерен культ тела со стремлением к поддержанию безупречной физической формы (здоровый образ жизни, заимствованный из популярных стереотипов).
- **Проприоцептивный диатез** определяется парадоксальностью телесной перцепции: альтернирующие полисистемные соматизированные и/или соматоформные расстройства и гетерономные феномены нормальной перцепции (телесные фантазии, синестезии, сенестоалгии) сочетаются с гипестезией общего чувства тела (отсутствие астеноневротических и ипохондрических расстройств).
- **Сегментарная деперсонализация**[1] представлена дефицитарностью сознания телесного «Я». Перенестирующая на протяжении жизни нивелировка проблем физического здоровья (убежденность в способности собственными силами преодолеть телесный недуг) сопровождается рациональным (лишенным эмоций) восприятием угрожающего жизни заболевания.

Невротическая патология, реализующаяся в соматической сфере и не имеющая медицинского обоснования

К этой категории относят конверсионные, соматизированные и соматоформные (или апофатические, от *apophatic* — отрицательные, по G. Berrios, J. Marcova, 2006) расстройства, сопровождаемые избыточным обращением за медицинской помощью.

- **Конверсионное расстройство** (F44) включает патологические телесные ощущения (охватывающий лоб «обруч», вбитый «гвоздь» — *clavus hysterica*, объемное образование по типу кома в горле — *globus hystericus*), топографически ограниченные нарушения чувствительности (онемение, гиперестезия отдельных участков кожи) и расстройства в сфере произвольной иннервации с нарушениями моторики и координации (парезы, параличи и др.). Характеризуется утрированной выразительностью, наглядностью, нарочитостью клинических феноменов. Манифестация обычно связана со стрессом, течение в форме кратковременных (длительностью не более 4 мес), но часто повторяющихся реакций.
- **Соматизированное расстройство** (F45) включает полиморфные патологические телесные ощущения и функциональные нарушения (тахикардия, психогенный кашель, дисфункции голосовых свя-

[1] Чаще всего эта акцентуация носит латентный характер и выявляется в условиях соматического заболевания.

[illegible] желчных путей и др.). [illegible] манифестация чаще связана с психо[illegible] факторами (по механизму ре[illegible] лабильности), длительность обычно не превышает 6 мес.

- **Соматоформное расстройство** (F45.4) — [illegible] Часто коморбидно с расстройствами тревожного и депрессивного спектра, сверхценными образованиями, злоупотреблением психоактивными веществами (алкоголь, опиаты и др.). В наиболее выраженной форме представлено синдромом *ограниченной (circumscripta) ипохондрии* — стойкими мономорфными алгиями с неизменной и ограниченной топографической проекцией, мучительным («изнуряющий», «непереносимый») характером. Имеют свойства «овладевающих ощущений», превалируют в сознании, определяют содержание мыслей и поведение. Не сопровождаются ни ипохондрическими фобиями, ни вегетативными расстройствами. Могут усложняться за счет тактильных сенсаций, зрительных обманов типа галлюцинаций воображения. Возможно аутодеструктивное поведение со стремлением к элиминации «пораженного» участка по типу аутоагрессии (самоповреждение) или «доверенных» самоповреждений (хирургическое вмешательство). Манифестация чаще спонтанная, реже связана с психогенной или соматогенной провокацией. Длительность от 6 мес. до нескольких лет. В большинстве случаев завершается полной редукцией алгического синдрома.
- **Маскированные депрессии** (*соматизированные, скрытые, ларвированные, [illegible]*): легкий депрессивный эпизод (F32.0), циклотимия (F34.0) и дистимия (F34.1) по МКБ-10. Составляют примерно 2/3 (62,9%) от всех случаев депрессий у пациентов, наблюдаемых у терапевтов. Основные [illegible] депрессии (подавленность, [illegible] вялость и др.) отсутствуют. В случаях выраженности в клинической картине [illegible] соматизированные [illegible] расстройства, препятствующие распознаванию депрессии. Выделяют следующие основные типы в зависимости от соматической маски: *органоневротический* (с функциональными расстройствами в рамках органных неврозов, см. ниже), *агрипнический/гиперсомнический* и *аноректический/гиперректический*, *алгический* (депрессивно-болевой синдром). Алгии встречаются у 50% больных соматизированными депрессиями. Хроническая боль как проявление маскированной депрессии может локализоваться в любой части тела (кардиалгии, абдоминалгии, головные боли напряжения, лицевые боли, фибромиалгии и др.).

Сочетанные (имплицированные) психопатологически-соматические расстройства, формируемые на соматически измененной почве

Данная категория включает органные неврозы и соматоформную дисфункцию вегетативной нервной системы (F45.3) по МКБ-10.

Органные неврозы реализуются в континууме психосоматических соотношений: тревожно-фобические расстройства с вегетативными симптомокомплексами, сопоставимыми с синдромами соматической патологии при наличии субклинических морфологических аномалий; соматическая патология, дублированная (усиленная) вегетативными расстройствами. Включают расстройства различных систем. Наиболее часто встречается кардионевроз (синдром Да Косты), реже — синдром гипервентиляции, ахалазия (кардиоспазм), синдром раздраженного желудка, раздраженной, или «возбудимой», толстой кишки, раздраженного мочевого пузыря и др. Некоторые клиницисты относят к этой группе фибромиалгию и синдром хронической усталости.

Проявления органных неврозов могут амплифицировать или дублировать симптоматику соответствующих соматических заболеваний. В связи с этим установление диагноза органного невроза сопряжено с необходимостью клинического и инструментального исключения актуальной патологии внутренних органов.

Спектр коморбидных психических расстройств включает тревожно-фобическую патологию, нарушения импульсного контроля, аффективные расстройства.

Сходство клинических проявлений органных неврозов с их прототипами — соматическими заболеваниями — вовсе не означает их обязательный переход в органическую патологию внутренних органов. Катамнестические исследования свидетельствуют о том, что функциональная природа расстройств может сохраняться на протяжении 10 лет и более.

- **Кардионевроз**. Основные проявления — признаки вегетативной дисфункции (боли в области сердца, лабильность сердечного ритма и артериального давления, острые вегетативные симптомокомплексы — ортостатизм, обмороки, головокружение). Эти симптомы могут амплифицировать (усиливать) или дублировать проявления кардиологического заболевания (гипертонический криз, приступ стенокардии, инфаркт миокарда), чаще всего манифестируют в структуре развернутых панических приступов с витальным страхом смерти и быстрым присоединением монопатофобий (кардио-, инсульто-, танатофобии). Возможно осложнение избегающим поведением (агорафобия).
- **Гипервентиляционный синдром** обычно протекает приступами с чувством нехватки воздуха, одышкой, нарушениями ритма и регулярности дыхательных циклов (например, тахипноэ с явлениями респираторного алкалоза), аэрофагией. Чаще возникает у лиц женского пола на 3–4-м десятилетии жизни. Физикальный симптомокомплекс гипервентиляционного синдрома перекликается с тревогой и паническими атаками. Часто сочетается с кардионеврозом.
- **Функциональные нарушения деятельности желудочно-кишечного тракта** включают такие расстройства, как дисфагия со спазмом пищевода, гастралгия (боли, ощущение распирания и переполнения в области желудка, изжога, тошнота, рвота, отрыжка), синдром раздраженной кишки (боли в разных отделах толстой кишки, диарея, запоры). Чаще сочетаются с генерализованным тр[illegible] ным расстройством и/или канцер[illegible] ен. Возможно присоединение с[illegible] фобий вплоть до дисморфофобии [illegible] недержания кишечных газов с сенс[illegible] ными идеями отношения) с соответст[illegible] ющим избеганием публичных мест.
- **Невроз мочевого пузыря** проте[illegible] со страхом недержания мочи и яв[illegible] ями агорафобии (опасения удал[illegible] от дома и оказаться в ситуации, в к[illegible] невозможно воспользоваться туалетом).
- **Кожный органный невроз (соматоформный зуд)**. Характерны гомонимны[illegible] обычной телесной чувствительнос[illegible] ощущения жжения, жара, напряж[illegible] ния, стягивания или распирания, су[illegible] хости или мокнутия, мигрирующи[illegible] в пределах кожного покрова. Невро[illegible] сопровождается комплексом масс[illegible] ных соматовегетативных проявлен[illegible] (локальные отечность и гипертерми[illegible] эритема, уртикароподобная и макулярная сыпь) и вторичными (производны[illegible] ми от соматоформного зуда) тревожно-фобическими расстройствами. Течение непрерывное с волнообразным нарастанием и послаблением симптоматики. Манифестация связана с соматогенной провокацией (тяжелая острая респираторная вирусная или другая интеркуррентная инфекция); экзацербации аутохтонные или ассоциированы с механическим раздражением кожного покрова (одежда и др.).
- **Синдром хронической усталости**[1]. Характерна клинически выраженная стойкая (не менее 6 мес), не редуцируемая после отдыха астения, не обоснованная соматической патологией или физическими и умственными нагрузками. Проявляется чувством усталости, дефицита энергии, слабостью, истощением после минимальной нагрузки. Сопровождается

[1] Термин введен G.P. Holmes с соавт. (198[illegible]). Природа синдрома до конца не изучена. Постулируется принцип диагноза исключения, тем не менее ученые предполагают этиологическую роль персистирующей вирусной инфекции, метаболических расстройств, нарушений иммунных процессов.

раздражительностью, инсомнией (либо гиперсомнией), жалобами на ухудшение памяти и внимания, различными соматическими симптомами (миалгии, боли в области лимфатических узлов, артралгии, головные боли напряжения, головокружения, повышение температуры тела, диспепсия и др.). Среди коморбидных психических расстройств чаще обнаруживают депрессивные, тревожные, а также соматизированные расстройства[1].

Психические расстройства психотического регистра, реализующиеся в соматической сфере

Соматопсихоз

Природа расстройства неизвестна, в МКБ-10 кодируется рубрикой F29 — неорганический психоз неуточненный.

Клиническую структуру соматопсихоза образуют висцеральные сенсопатии психотического регистра (множественные алгии, телесные фантазии, фантастические сенестопатии, телесные галлюцинации) и тяжелые функциональные нарушения, сопоставимые с ургентной соматической патологией (дизестетические кризы), — вазомоторные (учащение пульса, повышение артериального давления), термические (лихорадка) и трофические расстройства, «вегетативный живот», рвота, запоры, диарея, нарушения диуреза, резкие изменения массы тела.

Характерна концентрация на патологических сенсациях, полная поглощенность ими, исключающая возможность какой-либо иной, не связанной с ипохондрическими представлениями, деятельности.

Расстройства общего чувства тела сочетаются с ажитацией, тревогой, ощущением крайне тягостного телесного неблагополучия, угрозы собственному существованию, страхом смерти, убежденностью в наличии тяжелой, неизлечимой болезни внутренних органов.

Течение болезни чаще всего принимает затяжной, резистентный к терапии характер. Клинический прогноз не всегда благоприятен: тяжелые идиопатические соматические симптомы выступают независимым фактором риска смерти (показатель смертности среди этих больных существенно выше, чем среди лиц, не обнаруживающих подобной симптоматики, — 0,28 против 0,18%).

Дерматозойный бред

Синонимы расстройства — **синдром Экбома, бредовая инфестация, зоопатический бред**. В соответствии с критериями МКБ-10 квалифицируется чаще всего (55%) в рамках шизофрении (вялотекущая ипохондрическая — F21, параноидная — F20.0), реже — хронического бредового расстройства (F22) или функционального психоза позднего возраста (F22.8).

Распространенность в популяции составляет 0,08–0,09%, среди контингента амбулаторных психиатрических больных — 0,5%. В большинстве случаев (90,6%) развивается в инволюционном (пожилом) возрасте.

Обычно манифестирует внезапно по типу озарения. Центральное место в клинической картине занимает тактильный галлюциноз с феноменом анимации. Сенсопатии носят комплексный характер: обладают не только признаками предметности и подвижности, но и свойствами болевых сенсаций — укусы, уколы, жжение, ужаливания (метафорически определяемые «как будто кто-то впивается»), ощущение проникновения («ввинчивание», «вбуравливание», «прогрызание») в кожный покров, либо его «разъедания».

Бредовые расстройства вторичны по отношению к тактильному галлюцинозу — бред одержимости паразитами (идеи заражения паразитами). Возможно бредовое поведение с аутоагрессией: «вытравливание» паразитов с применением токсичных веществ (дихлофоса, керосина и др.) с ожогами, «извлечение» острыми предметами (иголки, ножницы) с глубокими и стойкими дефектами кожи.

Ипохондрический бред

Синонимы — **соматический бред, ипохондрическая паранойя**. Код по МКБ-10 — F22.01.

[1] Требует дифференциации от аутохтонной астении в рамках негативной шизофрении.

Ипохондрический систематизированный бред формируется вне связи с патологией внутренних органов или кожного покрова. Сопровождается непоколебимой убежденностью в соматической природе страдания, озабоченностью своим состоянием, требованиями неадекватных методов терапии, попытками самолечения и аутодеструктивным поведением. Обычно дополняется аномальными телесными сенсациями, телесными и обонятельными галлюцинациями, расстройствами схемы тела.

Дисморфический бред

Синонимы — **дисморфомания, ипохондрия «красоты», «уродства», «внешнего вида»**. Код по МКБ-10 — F22.8.

Распространенность[1] среди населения составляет 0,7–1,1%, среди контингента специализированных дерматологических учреждений — 12%.

Бред мнимого физического недостатка, неприятного для окружающих, — доминирующая в сознании и определяющая поведение убежденность в уродстве, аномалиях строения или деформации определенных частей тела, фиксация на малозначимых дерматологических аномалиях (морщины, облысение, излишнее оволосение и др.). Может сопровождаться вторичными обманами телесного восприятия (сенестопатии, телесные галлюцинации), тактильными сенсациями (напряжение мимической мускулатуры), слуховыми обманами (искажение восприятия произносимых звуков, сопряженное с убежденностью в «уродстве» собственного голоса и голосовых связок).

Часто расстройство сопровождается социофобией (до 27%) и сенситивными идеями (сенситивный бред отношения), которые совмещены с бредовым восприятием (больные «замечают» неодобрительные слова, «слышат» шушуканье за спиной и пр.).

Бредовое поведение принимает различные формы: охранительные действия (камуфляж мнимых дефектов внешности), избегающее поведение (до полной социальной изоляции), требование (иногда с сутяжной активностью) хирургического вмешательства (обычно пластических операций), аутодеструктивное поведение.

Психические расстройства, провоцированные (обусловленные) соматической патологией[2]

Нозогении

Нозогении относят к расстройствам адаптации (код F43.2 по МКБ-10). Диапазон симптоматических проявлений нозогений достаточно широк — от невротических (коэнестезиопатии, компульсивные расстройства, панические атаки, генерализованное тревожное расстройство, диссоциативные и конверсионные расстройства) до аффективных (депрессии, гипомании) и бредовых.

Основные психогенные факторы манифестации и динамики нозогений:

- стресс, связанный с манифестацией/экзацербацией соматического заболевания (восприятие себя как ущербного, зависимого, беспомощного), повлекший реакцию деморализации;
- семантика диагноза (распространенные в населении представления о неблагоприятных и/или опасных медицинских, косметических и социальных последствиях соматического заболевания);
- ситуация необычной обстановки (изоляция от привычной социальной среды, от родственников и друзей, дискомфорт, связанный с диагностическими процедурами и др.).

Нозогении формируются при соучастии психогенной и биологической составляющей[3]. Чаще развиваются при тяжелом

---

[1] Приведены данные по дисморфическому расстройству (body dysmorphic disorder — BDD), включающему не только дисморфический бред, но и явления дисморфофобии.

[2] Учитывая, что коморбидность депрессий и соматических заболеваний не только в клиническом, но и в эпидемиологическом и других аспектах представляет проблему, требующую отдельного рассмотрения, в рамках этой категории выделен специальный раздел «Депрессии в общей медицине».

[3] На формирование нозогений оказывает влияние и целый ряд других факторов: тип расстройства личности, социальная и культурная среда и др.

(как объективно, так и в субъективной оценке пациента) течении заболевания.

Нозогении подразделяют на **реакции** и **развития**.

Нозогенные реакции

Синоним — реакции, возникшие в связи с тяжелым соматическим заболеванием. Код по МКБ-10 — F43.8.

Как правило, нозогенные реакции протекают с преобладанием ипохондрических расстройств — тревожно-фобических (в том числе социофобических) симптомокомплексов, сверхценной ипохондрии, ипохондрической депрессии. Кроме того, выделяют реакции, определяемые диссоциативными расстройствами, а также шизофренические нозогенные реакции.

В синдромальном плане речь идет об ограниченных в числе типологически однородных психических расстройствах. Представленная ниже типология нозогений применима для психических расстройств, возникающих в рамках любой соматической патологии. В то же время обнаруживается предпочтительность, отражающая элективность ответа на воздействие той или иной соматической вредности. Так, среди психических расстройств, спровоцированных ишемической болезнью сердца (ИБС), преобладают нозогенные реакции с тревожными и аффективными (чаще депрессивными) расстройствами, при онкологической патологии значительно чаще наблюдают диссоциативные расстройства, для больных дерматозами более характерны социофобические и сенситивные симптомокомплексы.

Типология нозогенных реакций:

- ипохондрические тревожно-фобические (включая невроз ожидания);
- социофобические;
- депрессивные (нозогенные депрессии);
- диссоциативные;
- с коморбидными диссоциативными и тревожно-депрессивными расстройствами и альтернирующим течением.

- **Ипохондрические тревожно-фобические нозогенные реакции**. Клиническая картина определяется явлениями генерализованной тревоги, ипохондрическими фобиями (танатофобия и др.) и опасениями невозможности трудовой реабилитации. Включают реакции по типу невроза ожидания в преддверии лечебных или диагностических процедур (опасения неблагоприятного или летального исхода операции, обнаружения признаков рецидива или прогрессирования болезни и др.)
- **Социофобические нозогенные реакции** чаще наблюдаются в дерматологической практике, а также в челюстно-лицевой хирургии. Клиническую картину определяют доминирующие идеи косметического дефекта, утраты внешней привлекательности, сопровождаемые избегающим поведением (ограничение круга общения, камуфляж — грим, темные очки и др., появление на улице лишь в темное время суток). Присутствие в обществе (и даже ожидание ситуации общения) сопряжено с выраженным дискомфортом.
- **Депрессивные нозогенные реакции (нозогенные депрессии)** в большинстве случаев ограничены легкими депрессивными состояниями. Тем не менее, особенно при тяжелых соматических заболеваниях и/или эндоформных или нозогенно провоцированных эндогенных депрессивных эпизодах, возможны суицидальные тенденции (мысли, намерения, поступки), в связи с чем раннее выявление и адекватное лечение депрессивных расстройств приобретают особое значение. Формируются по механизму реакции деморализации. Характерен психогенный симптомокомплекс отказа/отступления с подавленностью, снижением самооценки, чувством обиды, беспомощности и безнадежности, тенденцией к изоляции, самощажению. Отличительная черта — снижение побуждений к действию вследствие некомпетентности, невозможности выбрать направление, предпринимать согласованные действия.
- **Диссоциативные нозогенные реакции** в зависимости от нарастания тяжести расстройств самосознания и сопряженных с ними аномальных изменений поведения ранжируют на три подтипа.

— Легкая диссоциативная нозогенная реакция (синдром «прекрасного равнодушия»). На первом плане — бравада, нарочитое отрицание беспокойства по поводу лечения, прогноза и исхода болезни, склонность трактовать симптомы тяжелой болезни как малозначимые и временные последствия случайных явлений (стресс, утомление). Однако за фасадом наигранного оптимизма выступают проявления латентной тревоги: ипохондрические фобии, соматизированная тревога (тахикардия, дрожь, потливость и пр.), лабильность аффекта, дисфорические реакции.

— Умеренная диссоциативная нозогенная реакция (синдром «множественной личности»). Фрагментарность самосознания с отчуждением проявлений соматического заболевания, явлениями ауто- и аллопсихической деперсонализации. События, связанные с диагностикой и лечением патологии внутренних органов воспринимаются как бы со стороны или во сне, что соотносится с отчуждением сознания болезни и уверенностью в ошибочности диагноза. Пациенты игнорируют очевидные доказательства болезни, активно стремятся к ограничению поступающей медицинской информации. Проявления латентной тревоги минимальны. Снижается комплаентность (отказ от диагностических процедур, методов лечения).

— Тяжелая диссоциативная нозогенная реакция (синдром псевдодеменции). Диссоциация носит тотальный характер и сопровождается отчуждением сознания соматического заболевания, достигающим степени полного его отрицания. В статусе обнаруживают грубые, но парциальные когнитивные нарушения. Явления «мимоговорения» (ответы вне плана заданного вопроса), амнезии, ограниченные темой соматической болезни. При попытках уточнения осведомленности о болезни (дата установления диагноза, характер проводимой терапии, адрес клиники, где проводится лечение) пациенты отмалчиваются, ссылаясь на забывчивость, подчеркивают актуальность для них темы болезни. Однако, касаясь других, не связанных с болезнью, тем (бытовых, семейных, профессиональных) охотно и в деталях их обсуждают. При этом обнаруживается полная сохранность памяти на события любой давности.

- **Реакции с коморбидными диссоциативными и тревожно-депрессивными расстройствами и альтернирующим течением** представлены сопряженной с динамикой соматического заболевания сменой диссоциативных и тревожно-депрессивных расстройств (особенно характеры для онкологической патологии). В условиях относительно компенсированного соматического состояния расстройства самосознания достигают максимальной выраженности, определяя клиническую картину; тревожные опасения, подавленность выступают в этот период в рамках реакций «заднего плана» и выявляются лишь при тщательном клиническом обследовании. Обострение симптомов соматической болезни, неблагоприятные результаты обследований, побочные эффекты терапии сопровождаются резким изменением клинической картины: на первый план выступают тревожно-фобические и гипотимические расстройства при минимизации диссоциативной симптоматики.

Нозогенные ипохондрические развития

Коды по МКБ-10 — F43.1, F62.0. Нозогенные ипохондрические развития выявляют при затяжном или хроническом течении заболеваний внутренних органов, дифференцируют на 8 типов, отражающих основные тенденции соматогенно провоцированной динамики расстройств личности:

- паранойяльное;
- по типу аберрантной ипохондрии;
- по типу сверхценной ипохондрии;
- по типу маскированной ипохондрии;
- по типу невротической ипохондрии;

- по типу «новой жизни»;
- по типу ипохондрической дистимии;
- с модифицированной картиной невротического развития (излагается в разделе эндоформных расстройств).

- **Паранойяльное ипохондрическое развитие** формируется у больных с одноименным расстройствами личности. Клиническая картина определяется идеями изобретательства (разработка собственных парамедицинских методов лечения, сопровождаемых иногда аутодеструктивными, вредными для здоровья действиями). Наблюдаются сутяжные реакции с рентными (требования оформления инвалидности, денежных компенсаций и пр.) и эквитными (обвинения медицинских сотрудников в ошибочной диагностике, неправильном лечении) установками.
- **Ипохондрическое развитие по типу аберрантной ипохондрии** формируется у лиц паранойяльного и шизоидного круга с акцентуацией по типу сегментарной деперсонализации. Характеризуется недооценкой тяжести состояния (отсутствие эмоциональной реакции на угрожающий смысл диагноза) со стремлением к минимизации представлений о возможной соматической катастрофе. Возможно дезадаптивное поведение, препятствующее неотложной медицинской помощи, проведению лечебных и реабилитационных процедур.
- **Ипохондрическое развитие по типу сверхценной ипохондрии** наблюдается у лиц ананкастического склада с соматотонической акцентуацией. Пациенты устанавливают жесткий регламент всех сторон повседневной деятельности, включая распорядок дня, режим сна и бодрствования, диету. Все медицинские назначения и рекомендации соблюдаются неукоснительно. Характерна ипохондрическая фиксация на медикаментозных назначениях: повышенная мнительность в отношении клинических эффектов препаратов, склонность к самостоятельному иррациональному подбору доз и комбинаций соматотропных средств, приверженность нетрадиционным методам лечения.
- **Ипохондрическое развитие по типу маскированной ипохондрии** формируется при расстройства личности шизоидного круга (экспансивные шизоиды), гипертимных и других расстройствах с акцентуацией по типу проприоцептивного диатеза в условиях относительно благоприятного течения соматического заболевания. Пациенты устанавливают «партнерские» отношения с болезнью — живут по принципу «двойной бухгалтерии»: с одной стороны, следование врачебным рекомендациям, с другой — преодолевающий стиль поведения, не отличающийся по нагрузкам от доболезненного образа жизни.
- **Ипохондрическое развитие по типу невротической ипохондрии** выявляют у лиц демонстративного кластера, тревожно-мнительных и других с невропатической конституцией. В клинической картине доминируют проявления соматизированной тревоги, коэнестезиопатические симптомокомплексы, симптомы астенического ряда (синдром хронической усталости), амплифицирующие симптомы соматической патологии. Характерно формирование щадящего образа жизни со значительным ограничением бытовых и служебных нагрузок, а любые попытки медицинского персонала и родственников активизировать больного встречают обвинения в бесчувственности, недостаточном понимании тяжести и опасности заболевания.
- **Ипохондрическое развитие по типу «новой жизни»**[1]. Манифестирует в условиях психосоматического стресса (острый инфаркт миокарда, аллогенная трансплантация костного мозга, операции аортокоронарного шунтирования и др.) парадоксальной патологической реакцией с ипохондрическим отказом от прежних форм активности. Клиниче-

---

[1] Термин («вторая жизнь») заимствован из работ W. Majer-Gross (1920 г.) и J. Vie (1939 г.), в которых определен коренной сдвиг жизненного уклада при поздних ремиссиях бредовой шизофрении. В случае ипохондрического развития речь также идет о сдвиге самосознания (отчуждение сознания «Я»), но соматогенно провоцированном.

[illegible] и осознанием [illegible] поставимой с прежней. Несмотря на высокий результат лечения и отсутствие [illegible] ных при [illegible] для ограничения свойственной до болезни активности, деловые рамки [illegible] и пределы кругом служебных обязанностей и межличностных контактов превращаются в затворников, придерживающихся строго размеренного уклада жизни и общения, ограниченного семейным кругом. Доминирующим становится постоянный контроль состояния с устранением факторов, способных, по мнению пациента, привести к прогрессированию болезни: щадящий режим нагрузок, оформление пенсии или инвалидности, при крайних вариантах — смена места жительства (переезд в сельскую местность) для продления жизни в условиях пошатнувшегося здоровья.

- **Ипохондрическое развитие по типу ипохондрической дистимии**. Формируется у лиц с расстройством личности аффективного и тревожного круга с явлениями сегментарной деперсонализации, ранее недооценивавших серьезность заболевания. Возникает преимущественно на отдаленных этапах соматической болезни (чаще при нескольких сосуществующих соматических заболеваниях), когда прогрессирующее ухудшение состояния вынуждает оформлять инвалидность и сокращать все виды повседневной активности. В клинической картине на первый план выступают аффективные расстройства — подавленность, сочетающаяся либо с апатией, пассивностью и индифферентным отношением к окружающему, либо с раздражительностью и дисфорией. Содержательный комплекс депрессии включает признаки деморализации (собственная беспомощность, зависимость от окружающих), иногда сопровождаемые суицидальными мыслями. Гипотимия сочетается с [illegible] и ипохондрическими фобиями (страх повторного приступа или обострения, танатофобия), [illegible] аппетита и инсомнией. [illegible] не приносит прежнего [illegible] но при этом нередко [illegible] от реабилитационных мероприятий [illegible] в постели.

Эндоформные нозогенные реакции и развития[1]

При формировании реакции и развития эндогенного типа ведущая роль принадлежит конституциональному (или нажитому) предрасположению: расстройствам личности с явлениями психопатологического (шизотипическое, пограничное), соматоперцептивного (сегментарная деперсонализация) и проприоцептивного диатезов, расстройствам личности паранойяльного круга, нажитым расстройствам личности (типа фершробен, хронической гипертимии, дистимии) в рамках шизофрении.

Шизотипические ипохондрические нозогении

Это особая группа психопатологических расстройств, нерядоположенная другим типам нозогений. Деформация сознания телесного «Я» и образа тела создает условия для формирования диснозогнозий и аномального поведения в болезни. Характерен неадекватный, подчас парадоксальный ответ на соматическое заболевание, реализуемый либо чрезмерной чувствительностью (реактивная лабильность), либо, напротив, устойчивостью («упругость») к воздействию соматической вредности. В исходе (в отличие от шизофрении) происходит полная редукция психопатологических расстройств и восстановление свойственного ранее уровня функционирования.

- **Коэнестезиопатические шизотипические нозогении**. В клинической картине при отсутствии витального страха за жизнь доминируют психосенсорные

[1] Шизоформные синдромы (schizophrenia[illegible] syndromes) с галлюцинаторно-параноидными [illegible] птоматикой, не относящиеся к группе [illegible] нозогений, здесь не рассматриваются

расстройства с вычурной интерпретацией патологических ощущений (телесные фантазии, синестезии, сенестоалгии и др.), не всегда соответствующие клиническим проявлениям соматического заболевания. Например, приступ ишемии миокарда может сопровождаться жалобами на «распирающие боли в суставах», «грызущие боли в локтевой ямке». Поведение в болезни приспособительное. Ригидная ипохондрия (скрупулезное соблюдение врачебных предписаний) сосуществует с самостоятельным выбором нелепых средств, используемых для компенсации нарушенных функций (занятия вокалом в целях «перенаправить» энергию тела и вернуть утраченную бодрость и др.).

- **Шизотипические нозогении с модифицированной картиной невротического развития.** Наряду с амплификацией проявлений соматической патологии на первый план выступают признаки соматизированной тревоги и избегающего поведения, достигающего уровня идеообсессивных расстройств. Несмотря на относительно удовлетворительное соматическое состояние, меры по созданию щадящего образа жизни приводят к полному отказу от социальной активности. Вся деятельность, включающая медицинские и гигиенические процедуры, пищевое поведение, самообслуживание, обрастает сложной системой защитных ритуалов, приобретающих вычурный характер (например, создание системы блоков с целью снижения нагрузки при открывании окон и дверей).
- **Шизотипические нозогении в рамках сверхценной ипохондрии («культ болезни»)** формируются, как правило, при хроническом течении соматического заболевания либо в его резидуальной стадии. Установка на болезнь сочетается с аггравацией основных проявлений соматического страдания («морбидный нарциссизм»). Примером могут служить стойкие алгии в течение ряда лет после перелома, несмотря на объективно подтвержденное выздоровление. При расстройстве личности шизоидно-истерического круга с мазохистической акцентуацией возможны грубые истерические стигмы (параличи, ведущие к анкилозам, гиперкинезы, парестезии).
- **Шизотипические нозогении в рамках бредовой ипохондрии** включают паранойю изобретательства, паранойю борьбы, сутяжные и сенситивные развития. Чаще всего речь идет о незавершенных бредовых феноменах, не обнаруживающих тенденции к эволюционированию по закономерностям параноидных психозов, т. е. к систематизации и расширению бредовой фабулы (бред преследования, физического уничтожения и пр.)
- **Шизотипические паранойяльные нозогении.**
  — Шизотипические нозогении с паранойей изобретательства. Собственный организм, пораженный тяжелой болезнью, становится объектом эксперимента при убежденности в возможности самостоятельного излечения. На основе отрывочных сведений из разных источников в результате их односторонней и тенденциозной трактовки формируется собственная концепция заболевания (противоречащие ей медицинские доводы игнорируются). Разрабатываются неадекватные с медицинской точки зрения методы лечения (например, микрочипы или химические вещества для очистки сосудов от атеросклеротических бляшек), реформируются схемы медикаментозной терапии (прием препаратов в субклинических или, напротив, сверхмаксимальных дозах), мероприятия парамедицинского характера (урино-, магнитотерапия и др.). Чаще всего формируется на фоне повышенного настроения (хроническая гипертимия).
  — Шизотипические нозогении с паранойей борьбы. Как правило, развиваются на поздних этапах онкологического заболевания (IV стадия с отдаленными метастазами), реже с момента установления диагноза. Идеи преодоления болезни приобретают свойства сверхценных образований: борьба с недугом становится основным смыслом жизни. Приори-

[illegible] трансформируется, по мере [illegible] симальности дифференцированных методам терапии. Ради освоения всего объема возможной медицинской помощи в корне меняется весь уклад жизни: отказ от профессиональной деятельности, общества родных и друзей, пренебрежение интересами семьи и др. Будучи осведомлены о неблагоприятном прогнозе, больные не обнаруживают признаков депрессии. Напротив, становятся все более стеничными, проявляют не свойственное ранее упорство, сутяжную активность.

— Шизотипические нозогении с бредом приписанной болезни в клинической практике встречаются относительно редко. Протекают с идеями преследования со стороны медицинских сотрудников: умышленное преувеличение тяжести соматического состояния с фальсификацией данных проводимых обследований. В более тяжелых случаях происходит систематизация бредовых идей, складывающихся в концепцию «заговора» (сговор врачей с администрацией предприятия или представителями правоохранительных структур с целью приписать больному несуществующее соматическое заболевание и тем самым скомпрометировать, лишить возможности продолжать работу, активно участвовать в общественной жизни, бороться за свои гражданские права).

- **Шизотипические сенситивные нозогенные реакции** характерны для дерматологической клиники, но также могут возникать и после калечащих хирургических вмешательств, при стойких парезах и параличах и др. Сенситивные идеи отношения тесно связаны с представлениями о собственной увечности. В отличие от сенситивной паранойи смены сенситивного бреда экспансивным не происходит — клинические проявления сенситивных реакций принимают форму реакции избегания (полный отказ от социальных контактов) с нарастанием депрессивных расстройств.

- **Шизотипические нозогении с синдромом одержимости болезнью.** Клиническая картина определяется доминирующей идеей удаления патологически измененных тканей или новообразования с отчетливой тенденцией к аутоагрессии вплоть до уровня бредового поведения. В отсутствие медицинских показаний больные добиваются оперативного вмешательства с целью иссечения больного органа или сосуда («доверенные» самоповреждения). Например, при низких степенях стенокардии пациенты требуют, игнорируя данные коронарографии, проведения аортокоронарного шунтирования. Нозогении протекают с настойчивым стремлением к повторным обследованиям и обращениям к специалистам различного профиля в сочетании с сутяжным поведением. В отличие от ипохондрического бреда основаны на факте верифицированного заболевания, ограничиваются рамками кататимных образований (сверхценные идеи, сверхценный бред) без тенденции к систематизации и расширению фабулы.

Эндоформные аффективные нозогении

Эндоформные депрессии[1] формируются при соучастии конституционального предрасположения. Манифестные проявления сопоставимы с дебютом нозогенной депрессии, однако по истечении 1–2 нед содержательный комплекс депрессии существенно видоизменяется, дополняясь не связанными с ситуацией соматического заболевания идеями собственной виновности, никчемности.

Ключевой признак эндоформных депрессий — подчиненность клинических проявлений циркадианному ритму.

---

[1] В общемедицинской практике (как в амбулаторных условиях, так и в соматическом стационаре) тяжелые эндогенные (витальные) депрессии, сопровождаемые стойкими идеями греховности, суицидальными идеями с аутоагрессивным поведением, явлениями ажитации или депрессивным ступором, встречаются редко и в данной главе не рассматриваются.

выступающему в качестве облигатной составляющей аффективного синдрома. По этому признаку эндоформная депрессия сопоставима с циркулярной меланхолией, однако витальный симптомокомплекс ограничен единичными феноменами (тоска, нарушение цикла «сон–бодрствование»). Более чем в половине случаев пик плохого самочувствия приходится на утро, а к вечеру возможно значительное послабление симптоматики. Возможен инвертированный ритм с максимальной тяжестью депрессии в вечернее или дневное время.

Несмотря на симптоматологическое сходство с циркулярными депрессиями, могут быть выделены и следующие клинически валидные дифференцирующие признаки эндоформной депрессии:

- единственный (первый) в жизни пациента аффективный эпизод;
- дебют и завершение эпизода по механизмам психосоматического параллелизма;
- иное конституциональное предрасположение: шизотипическое, истероидное расстройство личности (против расстройства личности аффективного круга при циркулярной депрессии).

Эндоформные гипомании встречаются значительно реже, чем депрессии. Формируются на фоне гипертимной акцентуации в рамках аффективного, истерического, шизоидного и некоторых других типов расстройства личности, чаще всего во второй половине жизни (после 50 лет). При неблагоприятной динамике соматического заболевания возможны либо полярная смена аффекта (переход от гипомании к депрессии), либо формирование смешанных состояний с эпизодами дисфории или подавленности, присоединением тревожных опасений, нозо- и танатофобии.

Включают развития по типу гипертимической антиипохондрии: адаптация к проявлениям болезни, снижение чувствительности к болевым ощущениям; «партнерские» отношения с болезнью (высокая комплаентность врачебным предписаниям в сочетании с преодолевающим стилем поведения). В отличие от маскированной ипохондрии возникают при более тяжелой (инвалидизирующей) патологии, например при ревматоидном артрите (хроническом прогрессирующем воспалительном заболевании, сопровождаемом постоянной болью, деструкцией и нарушением функций суставов).

Соматореактивная циклотимия — особая форма аффективной болезни, обнаруживаемая преимущественно у онкологических пациентов. Близка по своим характеристикам к биполярному расстройству, но обнаруживает существенные отличия: заимствованный у соматического заболевания ритм (обусловленность манифестации и смены аффективных фаз — экзацербация, ремиссия — уровнем активности соматической патологии), отсутствие признаков учащения рецидивирования, сокращения длительности межфазных промежутков и утяжеления психопатологической симптоматики.

В клинической картине всех аффективных эпизодов, в том числе и аутохтонных, сохраняется отчетливый нозогенный комплекс. В рамках депрессивных эпизодов персистирует тревожно-фобическая симптоматика (нозофобия, танатофобия). В структуре гипоманиакальных состояний активность сосредоточена на профилактических мероприятиях и оздоровительных процедурах, в когнитивной сфере преобладают явления анастрофического мышления (переоценка жизненных ценностей с фиксацией на положительных моментах, игнорировании мелких бытовых неурядиц и проблем), типичны кратковременные эпизоды актуализации тревожно-фобической симптоматики перед очередными обследованиями (по типу невроза ожидания).

Соматогении

Соматогенная астения

Код по МКБ-10 — F06.6.

Распространенность в общесоматической сети варьирует от 9,2 до 65%, обращаемость по поводу астенических жалоб в общей практике составляет 16–64%. Сопряжена с риском утяжеления соматического заболевания и снижением ключевых параметров качества жизни (трудоспособность, физическое и социальное

функционирования). [illegible]
при тяжелых хронических [illegible]
как и связи с сома[illegible]
так и в связи с методами ее [illegible] Мо-
жет выступать как первый при[illegible] (пре-
дром) соматического заболевания [illegible]
проявляться по минован[illegible] острых пре-
явлений соматической па[illegible]

К отличительным свойствам [illegible]
ной астении относят гиперсомнию с явле-
ниями дневной сонливости, преобладание
физической (мышечной) слабости со сни-
жением толерантности к малейшим на-
грузкам, полиморфизм соматовегетатив-
ных расстройств, амплификацию алгий,
свойственных соматическому заболева-
нию. Характерны явления психосоматиче-
ского параллелизма — усиление астении
при ухудшении соматического состояния,
ослабление при компенсации патологиче-
ских изменений внутренних органов.

Соматогенная депрессия

Непосредственно связана с тяжелой патологией внутренних органов (сердечная и почечная недостаточность, злокачественные новообразования с множественными метастазами), а также с органическим поражением ЦНС, химио- и/или лучевой терапией, полостными операциями. Типичные проявления: тревожно-дисфорический аффект, апатия, плаксивость, когнитивные расстройства (снижение внимания, памяти на события прошлого и др.). Выраженность симптомов коррелирует с тяжестью соматического состояния.

Соматогенные психозы

Наряду с общими характеристиками, включающими условия манифестации (тяжелая соматическая и/или неврологическая патология, хирургические вмешательства, центральные токсические эффекты терапии соматического заболевания), нарушения сознания и явления психомоторного возбуждения, соматогенные психозы дифференцируют на 3 типа, различающиеся как клинической картиной, так и динамикой: делирий, транзиторный эндоформный психоз и соматогенно провоцированный приступ шизофрении.

- **Делирий** по клинической картине [illegible] ответствует традиционным критери[illegible] экзогенных психозов и включает нару[illegible]шения сознания (полная или частич[illegible] дезориентировка в окружающем), [illegible]плывы парейдолий, зрительные и в[illegible]бальные галлюцинации, чувствен[illegible] бред, выраженное двигательное [illegible]буждение, агрипнию. В ряду аффекти[illegible]ных нарушений преобладает чуве[illegible]тоски, страха, а также эпизоды тр[illegible]вожно-злобного возбуждения с агре[illegible]сивными действиями. Выраженность [illegible]варьирует в течение суток: в перво[illegible] половине дня преобладает состояни[illegible] сомноленции или оглушения, в ночное время усугубляется помрачение сознания, обостряются галлюцинаторные и бредовые расстройства, развивается психомоторное возбуждения. Делирий редуцируется по мере улучшения соматического состояния с формированием ретроградной амнезии на период психоза, реже — дополнительно на 1–2 дня после разрешения психоза. На протяжении 5–7 дней после завершения делирия сохраняются неустойчивость настроения, подавленность, астения. Факторы риска развития делирия — злоупотребление алкоголем и другими психоактивными веществами, пожилой возраст, цереброваскулярная патология.
- **Эндоформный транзиторный психоз** формируется у больных приступообразной шизофренией в состоянии ремиссии, вялотекущей шизофренией или шизотипическим расстройством личности, отличается от делирия более длительным течением (в среднем 1–2 нед). Манифестирует симптомами делирия, однако в дальнейшем клиническая картина меняется, чаще с развитием признаков иллюзорно-фантастического онейроида (с эпизодами кататонического ступора), галлюцинаторно-параноидного или депрессивно-параноидного синдрома. После нормализации соматического состояния резидуальная галлюцинаторно-бредовая и кататоническая симптоматика может сохраняться до 30 дней.

Соматогенно провоцированный приступ (обострение) эндогенного заболевания (шизофрении, шизоформного, рекуррентного депрессивного или биполярного расстройства)

На начальном этапе определяется сочетанием процессуально/аффективно обусловленной и соматогенной (делириозной) симптоматики. Характерные для эндогенного заболевания психопатологические нарушения (бредовые, галлюцинаторные, кататонические и др.) обнаруживают уже в первые дни развития психоза. По мере улучшения и стабилизации соматического состояния с обратным развитием соматогенно обусловленных нарушений сознания клинические проявления эндогенного психоза приобретают синдромально завершенный характер, нередко дублируя по симптоматике перенесенные ранее эпизоды психической болезни.

Соматические расстройства/болезни, провоцированные (обусловленные) психической патологией, расстройствами личности или психогенными факторами

Артифициальные расстройства

Артифициальные, т.е. искусственные, преднамеренно вызванные, расстройства в МКБ-10 входят в рубрику F68.1 — аутоагрессивное поведение в форме несуицидальных самоповреждений.

С клинических позиций[1] они обусловлены различными психическими заболеваниями (психогении, шизофрения, аффективная патология, органические заболевания ЦНС, алкоголизм, наркомания, олигофрения и др.) или личностными расстройствами. Квалифицируют их как психопатологический синдром — самоповреждение пациенты производят осознанно для принятия роли больного, но не умышленно с целью симуляции.

[1] Оставляя в стороне рассмотрение психоаналитической концепции саморазрушения в ее теоретических аспектах, необходимо подчеркнуть несовместимость некоторых позиций этой концепции с клинической практикой.

Пациенты сами обращ[illegible] (скрывая известную им[illegible] мов) и становятся объ[illegible] обслуживания врачей разл[illegible] ля (дерматологов, хирургов [illegible] гинекологов, урологов, нев[illegible]

Распространенность сост[illegible] ди больных крупного стационара [illegible] типа (DSM-IV-TR) и возрастает до 10–4[illegible] среди пациентов с шизофрен[illegible] стройствами шизофренического сп[illegible]

Общепризнанной классификации нет. Выделяют 3 типа самоповреждающего поведения:

- артефактное, включает прямое самоповреждение (расчесывания, нарушени[illegible] целостности слизистой оболочки, порезы, ожоги, аутохирургия);
- самоиндуцированное (использование медикаментов, инфицированных предметов);
- «доверенное» (реализация членовредительства возлагается на других людей, чаще всего хирургов).

Все артефакты классифицируют в зависимости от топики имитируемого расстройства как кожные, гинекологические, хирургические, урологические, офтальмологические, неврологические и др.

В рамках дерматологии всю группу искусственных повреждений кожи и ее придатков объединяют общим понятием «**патомимия**». Аутодеструктивное поведение в пределах патомимии реализуется по двум основным патогенетическим вариантам:

- как производное от телесных сенсаций в рамках отдельных психопатологических образований (циркумскрипта ипохондрия, тактильный галлюциноз, невротические экскориации и др.);
- как составная часть синдрома Мюнхгаузена или мазохистического психопатического состояния (*см. ниже*).

Синдром Мюнхгаузена

Включает фиктивные (артифициальные) заболевания, коморбидные психическим расстройствам различной нозологической природы и расстройствам личности (диссоциальное, нарциссическое и др.). Формируется у лиц, отличающихся

патологической лживостью, сочетается с аномальным влечением к медицинской помощи. Стремление принять роль больного становится основным смыслом жизни, приобретая характер своего рода профессии. Клиническая картина определяется драматически окрашенными соматизированными/конверсионными расстройствами, имитирующими ургентную патологию (кровохарканье, почечную колику и пр.), либо аутоиндуцированными нарушениями деятельности внутренних органов или целости кожного покрова (артифициальный дерматит).

Мазохистические психопатические состояния

Синонимы — самоповреждающее (self-defeating) расстройство личности (по DSM-III-R), угнетенные мазохисты.

Характерны аггравация и пролонгирование проявлений реального соматического заболевания в рамках манипулятивного поведения в ответ на совершившийся (или предполагаемый) разрыв семейных или любовных отношений. Сопровождается тревогой сепарации (страх остаться в одиночестве), формированием сознания отвергнутых и несправедливо обиженных. Основной мотив амплификации соматических расстройств и других проявлений аутодеструкции — привлечение внимание к своим страданиям в надежде предотвратить разрыв. Манифестируют в рамках динамики (реакции, развития) расстройств личности. Формируются у лиц с чертами сенситивности, с обостренной чувствительностью даже к незначительным признакам невнимания, пренебрежения со стороны окружающих, выступающих в качестве акцентуаций в рамках основных типов расстройства личности (истерическое, депрессивное, пограничное, обсессивно-компульсивное, параноидное).

Невротические экскориации

Самоповреждение (расчесывание) кожного покрова с формированием длительно не заживающих глубоких экскориаций, постепенно эволюционирующих в рубцы, на первых этапах связанное с мучительными телесными сенсациями. Реализуются невротические экскориации преимущественно по механизму соматизированной истерии или импульсивных расстройств.

- **Невротические экскориации в рамках соматизированной истерии** сопоставимы с истероалгиями (яркость и изменчивость телесных сенсаций, демонстративность жалоб) и включают мучительные нестерпимые ощущения в виде жжения, чувства распирания или укусов, приписываемые тяжелой дерматологической патологии. Чаще возникают в рамках инволюционной истерии (у женщин в возрасте 45–65 лет), манифестируют по психогенным механизмам, сопровождаются целым комплексом конверсионных и ипохондрических расстройств.
- **Невротические экскориации в рамках импульсивных расстройств**[1], подобно неконтролируемым влечениям, возникают внезапно, реже в связи с психогенной провокацией, на фоне дисфорического или тревожного аффекта. При реализации импульсивных влечений раздражительность редуцируется и появляется чувство удовлетворения, но облегчение наступает лишь после того, как удалены все неровности кожного покрова и появилась кровь. После акта самодеструкции наступает период «раскаяния» с идеями самообвинения и самоуничижения, попытками скрыть расчесы с помощью косметики или особой формы одежды.

Экскориированные акне

Особый тип самодеструктивного дерматоза, при котором компульсивные деструкции приурочены к первичным, чаще невоспалительным элементам угревой сыпи с фациальной и торако-дорсальной локализацией. Характерна диссоциация

[1] Данный тип невротических экскориаций чаще всего возникает у лиц с расстройствами влечений (дипсомания, сексуальные расстройства), обсессивно-компульсивными (контрастные навязчивости, ритуалы) и фобическими (страх острых предметов, замкнутого пространства) расстройствами.

между количеством самодеструктивных и комедональных элементов акне с существенным превалированием экскориаций. Аутодеструктивные действия реализуются по механизму одержимости — влечение к «полному очищению» кожного покрова от «инородных», болезненных кожных элементов (высыпаний, бугорков), в субъективном восприятии препятствующих функционированию здорового организма.

Клинические рекомендации

Помощь при психосоматических расстройствах включает проведение профилактических и лечебных мероприятий, при которых требуется комплексный подход с участием не только врачей, но и психологов, социологов, экологов и представителей других специальностей. Лечение (особенно в выраженных случаях) проводят интернист (терапевт, хирург и другие специалисты) и психиатр, нередко психотерапевт. При этом с позиций улучшения психического состояния в равной степени важны как лекарственное лечение, так и психотерапия с элементами психокоррекции. Легкие и некоторые умеренные психические расстройства можно купировать нелекарственными методами, включая психотерапию, тогда как более выраженные и тяжелые психопатологические нарушения требуют психофармакологического вмешательства.

При лечении психических нарушений в условиях многопрофильной больницы, специализированной клиники (кардиологической, пульмонологической, онкологической, дерматологической и др.) или поликлиники используют традиционно применяемые в психиатрии методы биологической и психологической терапии. Зачастую эти методы применяют в рамках комплексной терапии и в ряде случаев дополняют другими видами лечения (физиотерапия, лечебная физкультура, разработки курортной медицины, арт- и трудотерапия). Биологическая терапия включает весь арсенал применяемых в психиатрии лечебных воздействий, направленных на болезнь как на биологический процесс — психофармакотерапию, электросудорожную терапию (ЭСТ), электростимуляцию, фитотерапию. Предусмотрено также применение гормонов, витаминов, микроэлементов (литий, магний) и других биологически активных веществ

Общие принципы психофармакотерапии психосоматических расстройств

Лекарственное лечение многообразных и в значительной части случаев ассоциированных с коморбидной соматической патологии психосоматических расстройств требует строго индивидуального, нешаблонного подхода. При определении лекарственного воздействия в первую очередь учитывают клиническую характеристику психического расстройства и соматическое состояние пациента. Принимают во внимание возможности отрицательного влияния психотропных средств или их побочных эффектов на проявления соматической патологии. Существенное влияние на выбор терапии оказывают характеристики взаимодействия психотропных средств с другими (прежде всего соматотропными) препаратами. Кроме того, важно учитывать сниженную в связи с нарушениями функций внутренних органов и/или поздним возрастом толерантность больных к психофармакологическим препаратам.

Для проведения рациональной психофармакотерапии с соблюдением приведенных выше условий врач должен обладать необходимыми сведениями из области как фармакодинамики (действие психотропных средств на нейробиологическом уровне), так и фармакокинетики (метаболические превращения препарата).

Можно выделить несколько практических рекомендаций с целью обеспечения безопасности терапии психотропными средствами.

Используют психотропные средства основных психофармакологических классов, преимущественно анксиолитики и антидепрессанты, реже — психостимуляторы, ноотропы и антипсихотики.

Соотношение «риск/польза» при психофармакотерапии пациентов с коморбидной соматической патологией не менее важно, чем терапевтическая эффективность препаратов, а в некоторых ситуациях, особенно при тяжелых нарушениях функций внутренних органов, приобретает приоритетное значение. Соответственно схемы лечения разрабатывают с учетом как необходимости купирования психических расстройств, так и соматических противопоказаний к терапии. Например, несмотря на тяжелую депрессию у пациентов, недавно перенесших инфаркт миокарда, применение некоторых трициклических антидепрессантов (ТЦА) в связи с их негативным влиянием на функции сердечно-сосудистой системы нежелательно.

При использовании психофармакологических препаратов целесообразно по возможности ограничиться проведением монотерапии, назначением лекарств больным с тяжелой соматической патологией, особенно при значительных нарушениях функций печени и почек, в малых (по сравнению с применяемыми в специализированных психиатрических учреждениях) суточных дозах, составляющих не более половины стандартной. В качестве стартовых количеств психотропных средств целесообразно выбирать минимальные из рекомендуемых производителями, а для некоторых препаратов (в частности ТЦА, фенотиазиновых антипсихотиков) — субтерапевтические дозы.

Для установления индивидуальной переносимости и предотвращения побочных эффектов суточное количество препаратов увеличивают постепенно («низкое начало и медленное повышение»), используя малые добавки с интервалами не менее 3 дней. Такой метод дает возможность своевременно выявлять побочные эффекты, начальные признаки токсичности и/или неблагоприятных лекарственных взаимодействий препарата. Однако следует отметить, что возможны ситуации, требующие более быстрого изменения начальной дозы. Речь в первую очередь идет о соматогенных психозах (послеоперационные, фармакогенные и др.), а также соматопсихозе и некоторых других острых психических нарушениях, диктующих необходимость незамедлительного купирования психомоторного возбуждения и соматовегетативных кризов с целью оказания медицинской помощи. В таких случаях показаны внутривенные (в/в) или внутримышечные (в/м) инъекции антипсихотиков с оценкой состояния больного каждые 1,5–2 ч и введением дополнительных количеств препарата при недостаточном терапевтическом эффекте.

В целях минимизации явлений «поведенческой токсичности» (вялости, сонливости, торможения когнитивных и двигательных функций) в процессе терапии подбирают адекватные дозы, а при необходимости производят смену препаратов (замена традиционных антипсихотических средств атипичными антипсихотиками или транквилизаторами, ТЦА — ингибиторами обратного захвата серотонина, обратимыми ингибиторами моноаминоксидазы типа А).

Существенное значение имеет установление связи нежелательных эффектов с назначенным психотропным средством. Поскольку в клинических исследованиях у пациентов, получающих плацебо, обнаруживают широкий спектр нежелательных явлений, в условиях клинической практики не следует без должной проверки интерпретировать любое нежелательное явление как побочный эффект активного препарата, особенно если подобное явление не относится к типичным осложнениям терапии либо вообще не указывается в ряду потенциальных нежелательных эффектов данного препарата.

Неудовлетворительный эффект предыдущей терапии или инициальной текущей терапии требует решения следующих ключевых вопросов:

- адекватность диагноза, включая возможность ошибки в определении синдромальной характеристики расстройства (например, ошибочная квалификация психотических аффективных расстройств в случае бредовой депрессии);
- адекватность применения препарата (доза, длительность, концентрация в крови);

- комплаентность;
- злоупотребление алкоголем или другими психоактивными веществами, параллельное применение природных или безрецептурных средств;
- коморбидная психическая патология.

Психофармакотерапия — главный метод лечения многих психических расстройств, тем не менее определенные нелекарственные подходы, например рациональная психотерапия (объяснение пациенту природы психического расстройства и его возможного неблагоприятного влияния на соматическую патологию), психосоциальное вмешательство и более специализированные формы психотерапии, при наличии соответствующих показаний в большинстве случаев оказываются эффективным дополнением к медикаментозному лечению. В первую очередь речь идет о клинических ситуациях, связанных с отставленным развитием терапевтического эффекта многих психотропных средств, как в силу особенностей самих препаратов, так и при заболеваниях, характеризуемых медленным обратным развитием, при которых адекватная психологическая поддержка и разъяснительная работа на начальном этапе фармакотерапии могут предотвратить преждевременный отказ пациента от приема препаратов.

Вовлечение пациента в процесс лечения в качестве активного и информированного участника очень полезно для поддержания у него адекватной самооценки и должного уровня комплаентности к терапии. Такой подход оказывается достаточно эффективным в большинстве случаев, за двумя основными исключениями:

- состояние пациента отрицательно сказывается на возможности понимания предоставленной информации и принятия обоснованного решения (например, при остром психозе);
- средства терапии, о которых просит пациент, противоречат понятию медицинской помощи (например, просьба о назначении наркотических средств в случае наркоманической зависимости).

Процесс информирования пациента с разъяснением всех возникающих в процессе терапии проблем, включая побочные эффекты, недостаточную эффективность, необходимость изменения дозы или замены препарата и др., следует продолжать на протяжении всего периода лечения.

Частные аспекты психофармакотерапии психосоматических расстройств

При определении метода терапии наряду с соматическим состоянием следует учитывать психопатологическую характеристику психических расстройств.

Соматизированные психические расстройства конституционального, невротического и аффективного регистров

Аномалии соматопсихической сферы, представленные в рамках соматоперцептивной конституции, сами по себе не служат показанием к фармакологической коррекции, но создают почву для развития психопатологических нарушений (декомпенсации), например соматоформных расстройств, которые могут требовать лекарственного вмешательства.

Терапию псевдосоматических симптомокомплексов, как правило, перекрывающихся с проявлениями соматизированной тревоги (конверсионных, соматизированных, соматоформных, а также органоневротических с явлениями нейроциркуляторной дистонии, нарушениями сердечного ритма, проявлениями гипервентиляции, приступами дискинезии желудочно-кишечного тракта, головными болями напряжения и др.), проводят преимущественно транквилизаторами, хотя в ряде случаев обнаруживают показания к применению препаратов других психофармакологических классов (антидепрессантов, антипсихотиков, ноотропов).

Транквилизаторы в сочетании с соматотропными средствами также используют при явлениях симптоматической лабильности — при амплифицированных тревожными и вегетативными расстройствами (панические атаки, ипохондрические фобии) приступах стенокардии или бронхиальной астмы. Показания к применению анксиолитиков в гинекологической практике связаны прежде всего

[illegible] преимущественно
запрессии [illegible] расстройства
[illegible] соматизированными
и психосоматическими расстройствами, возникающими в несколько дней до начала менструации, а также при гипоэстрогенном и посткастрационном (после удаления овариоэктомии) синдромах (Серов В.Н., Баранов Ш.Ш., 2006).

Среди транквилизаторов чаще всего используют производные бензодиазепина (диазепам, хлордиазепоксид, бромдигидрохлорфенилбензодиазепин, алпразолам и др.). В определенных клинических ситуациях целесообразность применения бензодиазепинов определяется дополнительными соматотропными эффектами, включая снижение риска развития тяжелых желудочковых аритмий и фибрилляции желудочков как при острой ишемии, так и при реперфузии миокарда, уменьшение секреции желудочного сока и содержания в желудочном соке пепсина и соляной кислоты за счет как прямого антихолинергического действия, так и центрального седативного и вегетостабилизирующего эффекта.

В то же время в ряде случаев в связи с отрицательными проявлениями клинического действия бензодиазепинов (сомнолентность и другие признаки поведенческой токсичности, а также атаксия, развивающаяся преимущественно у лиц пожилого и преклонного возраста) предпочтение отдают небензодиазепиновым анксиолитикам (фабомотизол, гидроксизин, этифоксин, буспирон).

Гидроксизин показан при соматизированных расстройствах, протекающих с преобладанием вегетативных нарушений (вегетативная дистония), при органных неврозах с преобладанием соматизированной тревоги, а также, учитывая антигистаминные свойства, в дерматологии для купирования зуда.

Этифоксин успешно применяют для купирования анксиозных нарушений (расстройства адаптации, генерализованное тревожное расстройство), в том числе и в рамках состояний невротического уровня при психосоматических расстройствах.

Применение ***фабомотизола*** [illegible] тающего свойственным бе[illegible] нам седативным и миорелаксирующим эффектами, приводит к положительным результатам при терапии широко[illegible] га тревожных, соматизированных, конверсионных и астенических расстройств, сопровождаемых различными формами соматической патологии.

Антидепрессанты находят применение при перекрывании вегетативных [illegible] функций и тревожно-депрессивных расстройств. В ряду психотропных средств этого класса чаще всего используют препараты последних поколений, обладающие наряду с тимоаналептическим эффектом анксиолитическим действием — ***тианептин, флувоксамин, сертралин*** и др.

В качестве мишени к назначению антипсихотиков выступают стойкие конверсионные и органоневротические расстройства. Эти препараты показаны также при лечении хронического соматоформного болевого расстройства (стойкие мономорфные патологические телесные сенсации — идиопатические алгии *circumscripta* ипохондрия). Чаще всего среди психотропных средств этого класса используют сульпирид, кветиапин, хлорпротиксен, а также алимемазин.

При соматоформных расстройствах, протекающих с выраженной астенией (синдром хронической усталости в рамках органных неврозов), предпочтительно применение ноотропов. Среди препаратов этого класса наиболее широко используют пирацетам, никотиноил гамма-аминомасляную кислоту, церебролизин, пиритинол, протирелин**. Многие ноотропы можно вводить в/в (пирацетам, церебролизин) в больших дозах при отсутствии клинически значимых побочных эффектов. Исключение составляют некоторое понижение порога судорожной готовности и транзиторные нарушения сна. Наряду с синтетическими ноотропами применяют и медикаментозные средства растительного и животного происхождения: плоды лимонника, корень женьшеня, экстракты левзеи и радиолы и др. Ноотропы и медикаменты растительного происхождения находят применение

и при соматогенно обусловленной астении (постинфекционная астения, гипотиреоидизм, миопатия, ревматологические заболевания и др.).

В ряду психотропных средств, показанных при астенических состояниях, выступают также препараты, обладающие сочетанием анксиолитических и активирующих (стимулирующих) свойств. Из числа анксиолитиков к таким препаратам относят фабомотизол (применение бензодиазепинов в подобных ситуациях затрудняют их седативные и миорелаксирующие эффекты). Из числа антидепрессантов показаны тимоаналептики с так называемым сбалансированным действием, включая селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) — эсциталопрам и циталопрам, селективные стимуляторы обратного захвата серотонина (ССОЗС) — тианептин, обратимые ингибиторы моноаминоксидазы (МАО) типа А — пирлиндол. Возможно применение флуоксетина, обладающего выраженными активирующими свойствами, но с учетом сравнительно высокого риска обострения тревоги в первые дни приема. У пациентов с астеническими расстройствами также можно использовать новый отечественный психостимулятор адамантилбромфениламин, обладающий уникальным клинико-фармакологическим профилем — сочетанием стимулирующего эффекта с ноотропным и анксиолитическим действием.

Лечение хронических (более 5 лет) соматоформных расстройств в рамках органных неврозов предусматривает длительную комбинированную терапию психотропными и соматотропными средствами. Приведенные ниже рекомендации основаны на результатах серии исследований наиболее распространенных типов органных неврозов — синдрома гипервентиляции, синдрома Да Косты, или кардионевроза, и синдрома раздраженного кишечника — выполненных сотрудниками отдела по изучению пограничной психической патологии и психосоматических расстройств НЦПЗ РАМН при участии специалистов Первого МГМУ имени И.М. Сеченова в области пульмонологии, кардиологии и гастроэнтерологии.

Психофармакотерапию хронических органных неврозов проводят с применением психофармакологических препаратов основных классов — транквилизаторов, антидепрессантов (современных и прошлых поколений) и антипсихотиков (как атипичных, так и типичных). Сопутствующая соматотропная терапия включает назначение (в соответствии с показаниями) витаминов (тиамин, пиридоксин), микроэлементов (кальция добезилат, магния цитрат), β-адреноблокаторов (атенолол, пропранолол), блокаторов кальциевых каналов (верапамил), прокинетиков (цизаприд**), спазмолитиков (пинаверия бромид, дротаверин), энтеросептиков (интетрикс), пробиотиков.

В большинстве случаев синдрома гипервентиляции лекарственное лечение может быть ограничено монотерапией транквилизаторами класса высокопотенциальных бензодиазепинов (алпразолам, клоназепам, лоразепам), обеспечивающими выраженную редукцию как психопатологической симптоматики, так и функциональных расстройств бронхолегочной системы.

При терапии кардионевроза, сопряженного преимущественно с тревожно-фобическими расстройствами, эффективной редукции патологических проявлений достигают комбинированным применением высокопотенциальных бензодиазепинов и селективных антидепрессантов. При этом присоединение средств базисной терапии (β-адреноблокаторов, блокаторов кальциевых каналов) для повышения эффективности лечения в связи с сопутствующей соматической патологией требуется примерно 20% пациентов.

Лечение пациентов с синдромом раздраженного кишечника всегда требует комбинированного применения средств психофармакотерапии и соматотропной терапии. Выбор психотропных средств диктуется синдромальной структурой психопатологических проявлений, сопряженных с функциональными расстройствами кишечника. В случаях коморбидности синдрома раздраженного кишечника с депрессиями (примерно половина пациентов с затяжными кишечными

функциональными расстройствами наиболее эффективно применение серотонинергических антидепрессантов (СИОЗС) в сочетании с обстипационными средствами, стимулирующими моторные функции толстой кишки (прокинетики, желчегонные препараты, слабительные). Предпочтительнее выбора СИОЗС обусловлено клиническими особенностями синдрома, ассоциированного с депрессией: гипомоторными дисфункциями нижних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) со стойкими запорами. В случаях доминирования синдрома раздраженного кишечника с тревожно-фобическими расстройствами преобладают гипермоторные расстройства (диарея, метеоризм), в связи с чем при выборе антидепрессантов (их используют как отдельно, так и в комбинации с транквилизаторами) целесообразно назначать препараты с холинергической активностью, подавляющие моторную и секреторную функции кишечника, включая трициклические производные (амитриптилин, имипрамин). У пациентов с синдромом раздраженного кишечника, протекающим с явлениями ипохондрического развития, улучшения состояния можно добиться комбинацией антипсихотиков, атипичных (кветиапин, оланзапин и др.) или типичных (сульпирид, алимемазин), с бактериальными препаратами. В сравнительно редких случаях синдрома раздраженного кишечника, сопровождаемого длительными и резистентными к медикаментозному лечению абдоминалгиями (по типу идиопатических алгий), наиболее высоких результатов можно достичь при использовании атипичных (рисперидон 1–4 мг/сут, оланзапин 5–10 мг/сут) или типичных (галоперидол 3–10 мг/сут, трифлуоперазин 5–10 мг/сут) антипсихотиков. Следует отметить, что наиболее комплексное воздействие при синдроме раздраженного кишечника оказывает антипсихотик сульпирид, обладающий, наряду с отчетливым вегетостабилизирующим, антиалгическим, противотревожным и антидепрессивным действием, благоприятным влиянием на моторику и секрецию ЖКТ (в связи с периферическим дофаминергическими эффектами).

Психические расстройства психотического регистра реализующиеся в соматической сфере

Терапия бредового расстройства соматического типа

Большинство современных [illegible] отводят центральное место в лечении дерматозойного бреда антипсихотиками, наруживающим высокую эффективность при данном расстройстве (частота ремиссий 82–89%). В ранних работах сообщается об успешном применении целого ряда типичных антипсихотиков, включая фенотиазины (пимозид**, трифлуоперазин, хлорпромазин, перфеназин, перициазин, тиоридазин), галоперидол, сульпирид.

В последние годы появились данные о применении в терапии дерматозойного бреда атипичных нейролептиков, включая рисперидон, оланзапин и сертиндол, обеспечивающих высокий эффект при минимальной выраженности нежелательных явлений. В соответствии с данными А.Б Смулевича. и соавт. (2009 г.) для успешной терапии дерматозойного бреда антипсихотики достаточно эффективны в рамках монотерапии и в относительно малых дозах (рисперидон 1,5–4 мг/сут, оланзапин 5–10 мг/сут, галоперидол 2,25–10 мг/сут), что особенно важно, учитывая преимущественно пожилой возраст пациентов.

В соответствии с современными подходами приоритетное место в лечении небредовой дисморфофобии отводится антидепрессантам со свойствами ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), а в контексте психотерапии — когнитивно-поведенческим методам. По некоторым данным, доля респондеров среди пациентов с дисморфофобией составляет примерно 58% при терапии СИОЗС и 5[illegible] при назначении других психотропных

---

[1] В некоторых работах приведены данные об успешном использовании трициклического антидепрессанта амитриптилина при зоопатическом бреде, формирующемся в структуре депрессивной фазы (Архангельская Е.Г., Архангельский А.Е., 1977, Musalek M., 1989, 1991, 1996; Ait-Ameur A., Bern P. et al., 2000)

средств. Сходные результаты были получены и в других исследованиях.

В случаях дисморфоманических расстройств бредового регистра показана более интенсивная терапия с применением антипсихотиков, а при резистентности к психофармакотерапии — ЭСТ.

Психосоматические — соматогенно, психогенно провоцированные (обусловленные) расстройства

Нозогенные реакции

Выбор психотропных средств при терапии нозогений определяется их психопатологической структурой (терапия аффективных нозогенных реакций рассмотрена ниже в отдельном подразделе).

Нозогении, определяемые тревожно-фобическими (в том числе социофобическими) симптомокомплексами, а также формирующиеся в предоперационном периоде реакции типа невроза ожидания, при преобладании нестойких, эпизодически манифестирующих ипохондрических опасений (кардио-, инсульто-, канцеро-, танатофобия и др.) и других психопатологически незавершенных расстройств купируются, как правило, препаратами из группы транквилизаторов. Однако при генерализации тревожных расстройств, сопровождаемых чрезмерно пессимистической оценкой перспектив исхода заболевания, бессонницей и двигательным беспокойством, показано парентеральное (в/в капельно) введение транквилизаторов (диазепам, хлордиазепоксид или бромдигидрохлорфенилбензодиазепин) в сочетании с ТЦА или антипсихотиками (сульпирид, хлорпротиксен, алимемазины и др.).

При нозогениях, протекающих с выраженным патологическим отрицанием болезни, основной акцент на первом этапе лечения ставится на психотерапии (когнитивно-поведенческой). Цель подобного воздействия заключается в реорганизации мышления и поведения больного с формированием адаптивных способов реагирования на болезнь. В процессе психотерапии по мере редукции диссоциативных расстройств обычно наблюдается [illegible] лечение [illegible] препаратами [illegible] прессантами) При [illegible] с небольшой глубиной [illegible] расстройств [illegible] подущения, протекающих с [illegible] признаками соматовегетативной [illegible] лабильностью аффекта и нарушениями сна, адекватна терапия [illegible] ками и антипсихотиками [illegible] хлорпротиксен).

Купирование незавершенных бредовых (идеи изобретательства и рационализации терапии, не обнаруживающие тенденции к эволюционированию по закономерностям параноидных психозов, к систематизации и расширению бредовой фабулы — «паранойя желания») и сутяжных (рентные, эквитные установки) состояний, формируемых в рамках нозогений, возможно на уровне корригирующей психотерапии без применения медикаментозных средств. Такой подход оправдан в случаях нестойких психопатологических образований, протекающих без нарушений комплаентности и редуцирующихся по мере обратного развития проявлений соматической патологии.

Лечение нозогенных реакций, протекающих с социофобическими, сверхценными и бредовыми расстройствами, включая шизофренические нозогении, предусматривает преимущественно комбинированную фармакотерапию с применением антипсихотиков (атипичных, а при необходимости и типичных).

Лекарственную коррекцию нозогений с явлениями сверхценной и бредовой ипохондрии, а также паранойи борьбы, проводят в ситуациях, когда поведение пациентов препятствует оказанию адекватной медицинской помощи или включает элементы аутоагрессии (например, при паранойе с идеями изобретательства или реформирования терапии). Препараты выбора — антипсихотики (как атипичные, так и стандартные). Для пациентов с явлениями сверхценной ипохондрии

следует выбирать наименее седативные препараты, учитывая особую чувствительность таких больных к малейшим изменениям в самочувствии, что соответственно снижает комплаентность к психофармакотерапии вследствие побочных эффектов.

Нозогении с бредом приписанной болезни и параноийяльные реакции одержимости болезнью в клинической практике встречаются относительно редко и, учитывая выраженность бредовой симптоматики, требуют непосредственного участия психиатра в процессе фармакотерапии. Препаратами выбора становятся антипсихотики с достаточно выраженной антибредовой активностью, включая препараты новых поколений: рисперидон, оланзапин, амисульприд, а также стандартные нейролептики (галоперидол, трифлуоперазин).

Клинические особенности сенситивных нозогенных реакций, такие как выраженность тревожного компонента при отсутствии идей отношения и тенденции к формированию сверхценных идей и систематизированного бреда, определяют приоритетность анксиолитического воздействия с применением высокопотенциальных транквилизаторов бензодиазепинового ряда и/или антипсихотиков. Из числа последних можно использовать атипичные антипсихотики (оланзапин, рисперидон, кветиапин, амисульприд) в минимальных терапевтических дозах или так называемые низкопотенциальные стандартные нейролептики (сульпирид, алимемазин, хлорпротиксен, тиоридазин, перициазин и др.).

Основная мишень фармакотерапии при шизофренических тревожно-фобических нозогениях — ипохондрические опасения и коэнестезиопатический симптомокомплекс. В таких случаях можно использовать анксиолитики и антипсихотики, оказывающие наиболее отчетливое воздействие на расстройства коэнестезиопатического ряда: атипичные антипсихотики — кветиапин, оланзапин, либо стандартные — сульпирид, алимемазин, либо (у резистентных пациентов) галоперидол в минимальных суточных дозах.

Терапию шизофренических нозогений с модифицированной картиной невротического развития в случаях тяжелого избегающего поведения (по типу панагорафобии) и значительных ограничений активности проводят с применением антипсихотиков, как атипичных (рисперидон, оланзапин и др.), так и стандартных (галоперидол, трифлуоперазин)

Аффективные расстройства

Депрессии

В ряду провоцированных соматическим заболеванием аффективных состояний антидепрессанты (тимоаналептики) прежде всего показаны при нозогенных депрессивных реакциях тревожно-невротического регистра, протекающих с преобладанием тревожных опасений, астенических, соматовегетативных, конверсионных и ипохондрических нарушений. Выбор антидепрессантов определяется спектром фармакологической активности препаратов в соответствии с синдромальными особенностями и нозологической принадлежностью депрессивных состояний. Второй важный фактор выбора препарата заключается в его переносимости и безопасности (подробно он будет рассмотрен ниже в соответствующем разделе). Соответственно средствами выбора при лечении нозогенных депрессий следует считать современные антидепрессанты, сочетающие мягкий тимоаналептический эффект с хорошей переносимостью.

В случаях нозогенных депрессий с маловыраженной тревожной симптоматикой целесообразно применение антидепрессантов с так называемым сбалансированным (по признаку соотношения эффектов активации и седации) действием, включая селективные ингибиторы (циталопрам, эсциталопрам, сертралин) и стимуляторы (тианептин) обратного захвата серотонина, обратимые ингибиторы МАО типа А (пирлиндол).

При депрессивных состояниях, протекающих с фобическими расстройствами (панические атаки, ипохондрические фобии, явления генерализованной тревоги), показаны антидепрессанты с выраженными

анксиолитическими и седативными свойствами, такие как СИОЗС (пароксетин и флувоксамин), ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН; представитель — миансерин), норадренергические и специфические серотонинергические антидепрессанты (миртазапин). Если монотерапия антидепрессантом не обеспечивает желаемого эффекта, возможно присоединение транквилизаторов или малых доз антипсихотиков (хлорпротиксен, сульпирид, алимемазин).

Ипохондрические нозогенные депрессии, протекающие с преобладанием телесных сенсаций и соматовегетативных расстройств, также могут требовать комбинированной терапии — сочетания антидепрессантов с препаратами, обладающими вегетостабилизирующими свойствами (бензодиазепины), или антипсихотиками, обнаруживающими аффинитет к соматоформным расстройствам (сульпирид, алимемазин, кветиапин). Пациентам с депрессивными состояниями, коморбидными стойким болевым синдромам, показаны антидепрессанты двойного действия (ИОЗСН) — дулоксетин и венлафаксин, в спектр клинической активности которых входит отчетливое аналгетическое действие.

Астенические нозогенные депрессии определяют показания к выбору антидепрессантов с преимущественно активирующими (флуоксетин) и минимальными седативными (тианептин, циталопрам, эсциталопрам, сертралин) свойствами, которые можно применять в рамках монотерапии или в сочетании с другими психотропными средствами, обладающими стимулирующим действием, например психостимулятором адамантилбромфениламином и препаратами класса ноотропов.

Астенические расстройства также входят в число ведущих клинических проявлений соматогенных депрессий. Однако при этом следует учитывать дополнительные особенности таких состояний, включая тяжелое соматическое состояние и полифармакотерапию. Предпочтение, соответственно, отдают препаратам, сочетающим активирующие (минимальные седативные) свойства с наиболее высокими показателями безопасности и низким риском неблагоприятных лекарственных взаимодействий, включая тианептин (ССОЗС) и пирлиндол (обратимый ингибитор МАО типа А), а также некоторые антидепрессанты класса СИОЗС (циталопрам, эсциталопрам). Для более успешного купирования астенической симптоматики показано сочетанное применение ноотропных средств и психостимулятора адамантилбромфениламина.

Лечение аффективных расстройств, протекающих с аноректическими симптомокомплексами, абдоминалгиями и другими гастроинтестинальными проявлениями, проводят в рамках сочетанной терапии. Используют антидепрессанты в комбинации с сульпиридом, спектр клинической активности которого включает влияние на патологические процессы желудочно-кишечного тракта, а также с перфеназином и алимемазином, обладающими антиэметическими свойствами. В числе препаратов выбора у пациентов со стойкой анорексией и потерей в весе, связанными с депрессией, можно рассматривать антидепрессанты, стимулирующие аппетит, такие как миртазапин и ТЦА амитриптилин.

Назначение традиционной фармакотерапии с использованием высоких доз ТЦА, обладающих целым рядом побочных эффектов, оправдано лишь при тяжелых эндогеноморфных и нозогенно/соматогенно провоцированных эндогенных депрессиях, протекающих с явлениями витальной тоски и циркадианным ритмом колебаний выраженности психопатологической симптоматики. Преимущества ТЦА в подобных случаях связаны не только с широким спектром психотропной активности и быстрым наступлением терапевтического эффекта, но и с возможностью парентерального введения медикаментозного средства (в/м или даже в/в капельно).

При лечении депрессий у больных с тяжелой соматической патологией (цирроз печени, печеночная недостаточность), у лиц пожилого возраста, а также при явлениях непереносимости антидепрессантов, последние можно заменить

на препараты, не только [illegible] функции внутренних органов, [illegible] вающие синергичное психо- [illegible] ное действие. Среди таких средств [illegible] от отметить адеметионин, [illegible] активности которого сочетается [illegible] анальгетическое и гепатотропное [illegible] (показан при явлениях холестаза [illegible] зах печени, хроническом активном гепатите, муковисцидозе).

Гипоманиакальные (маниакальные) реакции

Легкие гипоманиакальные состояния, сопоставимые по своим клиническим проявлениям с конституциональной гипертимией, не обязательно требуют медицинского вмешательства. В тех случаях, когда гипоманиакальные нозогенные реакции (как правило, эндоформные) определяют показания к терапии, лечение проводят с применением антипсихотиков с верифицированной антиманиакальной активностью: используют рисперидон, оланзапин, кветиапин в малых терапевтических дозах. При выраженной мании (соматогенно провоцированная психотическая мания у больного с биполярным аффективным расстройством) показано парентеральное (в/м) введение стандартных (вплоть до максимальных) доз антипсихотиков с мощным седативным эффектом (атипичных — оланзапин, зипрасидон; типичных — зуклопентиксол); можно использовать выраженное седативное действие высоких доз атипичного антипсихотика клозапина, а также значительные антиманиакальные свойства стандартного нейролептика галоперидола (его вводят как в/м, так и в/в капельно). В случае применения галоперидола желательно ограничиться фазой купирующей терапии с переходом после редукции острой психотической симптоматики на атипичный антипсихотик нового поколения.

Соматогенные/соматогенно провоцированные эндогенные психозы

Общие принципы терапии:

- реализация подходов к лечению соматогенных психозов в соответствии с основными принципами терапии этой группы психических расстройств;
- [illegible]ординация действий [illegible] терапевтом, кардиохирургом и [illegible] других специальностей [illegible] пациента;
- уточнение этиологии пси[illegible]
- назначение терапии;
- адекватное лечение со[illegible] расстройств;
- тщательное наблюдение и [illegible] безопасности больного и ме[illegible] персонала;
- регулярная оценка и контр[illegible] ского статуса;
- мониторинг адекватной терапии после купирования острых проявлений психоза.

В связи с тем, что основная причина возникновения рассматриваемых психозов заключается в ухудшении соматического состояния, успешная терапия предусматривает прежде всего компенсацию проявлений телесного недуга. Первостепенное значение приобретает коррекция нарушений обменных процессов в головном мозге, лежащих в основе клинических проявлений психоза, поэтому важнейшее место отводится дезинтоксикационной терапии, купированию метаболических нарушений, отека мозга и др.

Однако, несмотря на очевидную роль соматотропных средств, в большинстве случаев возникает необходимость психофармакологического воздействия. Психотропные средства назначают с целью купирования психомоторного возбуждения, галлюцинаторных и бредовых расстройств, предупреждения агрессивного и аутоагрессивного поведения, обеспечения возможности проведения важных мероприятий, направленных на улучшение соматического состояния. В одних случаях эти задачи решают при применении сравнительно простой схемы психофармакотерапии, в других ситуациях требуется более интенсивное вмешательство.

Главное общее правило медикаментозной терапии соматогенного психоза заключается в титрации дозы и учете индивидуальных особенностей пациента, поэтому тактика лечения и выбор психотропных средств для каждого конкретного случая допускают значительные вариации.

Лекарственная терапия соматогенных психозов предполагает соблюдение баланса между эффективностью контроля симптоматики и потенциальной возможностью развития побочных эффектов. При этом необходимо иметь в виду, что использование психотропных средств в дозах, необходимых для купирования возбуждения, нередко осложняет оценку психического статуса во время лечения, а также может ухудшать когнитивные функции (прежде всего, способность пациента понимать указания медицинского персонала и сотрудничать с врачами).

В ряду препаратов первого выбора — антипсихотики, способные купировать психомоторное возбуждение и другие психопатологические расстройства. При необходимости усиления седативного эффекта и/или редукции дозы антипсихотиков (в случае выраженных побочных эффектов) используют бензодиазепиновые транквилизаторы.

Объем и длительность лекарственного воздействия определяются клиническим типом психоза (делирий, транзиторный эндоформный психоз, соматогенно провоцированная экзацербация шизофрении).

Психофармакотерапию назначают эмпирически с учетом основных принципов: эффективность, безопасность, отсутствие неблагоприятного взаимодействия с соматотропными препаратами. Используют антипсихотики, обладающие минимальными побочными эффектами в отношении соматических функций. Тактика психофармакотерапии предусматривает два этапа — купирующий и поддерживающий.

В большинстве случаев развитие психоза служит показанием к назначению купирующей психофармакотерапии, тем не менее возможны ситуации, когда применение психотропных препаратов нецелесообразно (тяжелое соматическое состояние, непереносимость антипсихотических препаратов, пожилой возраст) и более рациональной представляется выжидательная тактика. В таких ситуациях для ограничения подвижности возбужденных пациентов можно фиксировать к каркасу функциональной кровати (так называемая «мягкая» фиксация).

Делирий

Лечение послеоперационного делирия в большинстве случаев ограничивается кратковременным (1–2 сут, в отдельных случаях до 3 сут) курсом купирующей терапии без последующего поддерживающего лечения (в отличие от эндоформных и соматогенно провоцированных эндогенных психозов, *см. ниже*).

Применяют инъекционные формы антипсихотиков, предпочтительно атипичных (оланзапин, зипрасидон) или производных бутирофенона (галоперидол). При необходимости дополнительной седации парентерально вводят бензодиазепиновые транквилизаторы (диазепам, бромдигидрохлорфенилбензодиазепин).

Примерную схему купирования делирия можно представить следующим образом.

- ***Оланзапина*** вводят 2,5–10 мг (в/м) или ***галоперидола*** 5–10 мг (в/м или в/в капельно). Общее количество вводимого препарата зависит от выраженности психических нарушений и переносимости препарата (при учете возраста пациента, его соматического состояния и возможного риска развития побочных эффектов).
- Наблюдение за состоянием после введения антипсихотика продолжается 20–30 мин. При отсутствии реакции на проводимую терапию и незначительной выраженности побочных эффектов антипсихотик вводят повторно в тех же дозах. Данный цикл можно повторять до достижения необходимого эффекта либо прерывать в связи с побочными эффектами.
- При необходимости усиления эффекта антипсихотических препаратов или снижения их дозы в случае экстрапирамидных нарушений (галоперидол) показано введение транквилизаторов (диазепам до 20 мг или бромдигидрохлорфенилбензодиазепин до 4 мг в/м или в/в). При этом необходимо постоянно наблюдать за функцией дыхания, а также уровнем седации. При развитии токсического эффекта (подавление функции дыхания и др.) проводят реанимационные мероприятия.

Необходима [illegible] вводимых препаратов в зависимости от тяжести психического и соматического состояния. При сохраняющейся после успешного купирования явлений психомоторного возбуждения галлюцинаторно-бредовой симптоматике возможно дополнительное применение антипсихотиков в инъекционных формах (оланзапин, рисперидон, [illegible], зуклопентиксол, трифлуоперазин и др.).

При ранней скрининговой оценке симптомов развивающегося делирия (например, в условиях реанимационного блока) зачастую требуется меньшее по объему медикаментозное воздействие, ограниченное однократной инъекцией антипсихотиков в минимальных терапевтических дозах (например, оланзапин 5 мг/сут, галоперидол 5 мг/сут), или назначение тех же препаратов в таблетированных формах и в тех же дозах, либо назначение других антипсихотиков. При необходимости дозы антипсихотиков можно повышать до максимально безопасных.

Эндоформные соматогенные психозы

Эндоформные соматогенные психозы составляют отдельную клиническую группу и занимают промежуточное положение между «чистыми» экзогенными расстройствами (делирий) и соматогенно провоцированными приступами эндогенных заболеваний (шизофрения, шизоаффективный психоз и др., *см. ниже*). Первые психопатологические проявления эндоформных психозов малоотличимы от типичных симптомов делирия (явления спутанности, психомоторное возбуждение), однако по мере развития психоза клиническая картина существенно расширяется за счет присоединения шизофреноформной симптоматики, включая идеи преследования и воздействия, псевдогаллюцинации, маниакальные феномены и др., которые в дальнейшем могут персистировать несмотря на улучшение или нормализацию соматического статуса.

В отличие от делирия, развитие эндоформного соматогенного психоза определяет потребность в более интенсивной и длительной психофармакотерапии и больший объем участия психиатра в ведении пациента.

Лечение эндоформных психозов проводят в два этапа — купирующей и поддерживающей терапии, длительность и интенсивность которой варьируют в зависимости от тяжести клинических проявлений и нозологической природы эндоформного психоза.

Этап купирующей терапии занимает 6–9 дней. Показано применение антипсихотиков в инъекционных формах (при необходимости в комбинации с транквилизаторами) в средних терапевтических дозах. При недостаточной эффективности первых инъекций наращивают суточную дозу препарата путем повторного введения медикаментов, следуя тактике терапии делирия.

После редукции острых проявлений психоза показана поддерживающая терапии антипсихотиками в течение 1–2 мес в дозах, в 2–3 раза более низких по сравнению с количеством препарата на этапе купирующей терапии.

Соматогенно провоцированные приступы в рамках шубообразной шизофрении

Такие приступы протекают с полиморфной симптоматикой, обусловленной сочетанием признаков эндогенно-процессуальной и соматогенной патологии. Наряду с явлениями, свойственными соматогенным психозам (помрачение сознания с дезориентировкой в месте и времени, психомоторное возбуждение, суточный ритм с усилением расстройств в вечернее и ночное время), выявляют психопатологические нарушения, предпочтительные для эндогенно-процессуального заболевания. В отличие от делирия, по мере нормализации соматического состояния пациента отмечается видоизменение психопатологических синдромов. Наряду с редукцией нарушений сознания клиническая картина приобретает характер психотического приступа, чаще всего соответствующего манифестным проявлениям приступообразно протекающей шизофрении. При этом свойственные

транзиторным эндоформным психозам полиморфизм и изменчивость психопатологических расстройств уступают место синдромально очерченным психопатологическим нарушениям, присущим типичным для шизофрении симптомокомплексам (галлюцинаторно-параноидным, аффективно-бредовым, онейроидно-кататоническим и др.).

Начиная с фазы купирующей терапии психотропные средства назначают в соответствии с показаниями, разработанными для шизофрении и шизоаффективных психозов. В резистентных случаях может потребоваться комбинированное применение антипсихотиков и антидепрессантов разных фармакологических групп (атипичных антипсихотиков, производных бутирофенона или фенотиазина). При этом лечение необходимо проводить с соблюдением соответствующих предосторожностей — предпочтительны атипичные антипсихотики либо традиционные антипсихотики в меньших дозах или с более медленным наращиванием доз. Поддерживающая терапия в периоде становления ремиссии продолжается до 3–5 мес или более.

Инсомния

Самочувствие больных с психосоматической патологией значительно улучшается при купировании расстройств сна. Агрипния чаще всего наблюдается при нозогенных реакциях, сопряженных с нарастающей к вечеру тревогой (страх умереть во сне, страх повторного ночного приступа). Кроме того, возможна симптоматическая бессонница, провоцированная проявлениями соматического заболевания (не дающие заснуть приступы стенокардии или бронхиальной астмы, дизурия, метеоризм, алгии). Для улучшения ночного сна в первую очередь целесообразно по возможности устранить болезненные проявления, препятствующие засыпанию и провоцирующие частые пробуждения. Необходимо также отменить вечерний прием психотропных средств, применение которых может повлечь бессонницу (эфедрин-содержащие бронходилататоры, диуретики, стимуляторы), а также β-адреноблокаторов, провоцирующих в некоторых случаях сновидения и ночные кошмары. Лечение бессонницы чаще всего проводят производными бензодиазепина (нитразепам, флунитразепам, бромдигидрохлорфенилбензодиазепин, клоназепам, бромазепам**, алпразолам и др.). Однако применение препаратов этой группы может быть затруднено в связи с побочными эффектами, усугубляющими соматическую патологию (миорелаксация, гипотензивный эффект, атаксия, угнетение функций дыхательного центра). В этих случаях можно использовать гипнотики, принадлежащие к другим химическим соединениям и не нарушающие существенным образом функций соматической сферы. Среди них производное циклопирронов зопиклон, а также препараты из группы имидазопиридинов, включая золпидем, глутетимид** и др. Также возможно применение обладающих гипнотическими свойствами антидепрессантов (миртазапин, агомелатин) и антипсихотиков (хлорпротиксен, алимемазин и др.), либо препаратов растительного происхождения, оказывающих снотворное действие.

В случаях стойких инсомнических расстройств, персистирующих в рамках депрессивных состояний, показаны антидепрессанты, оказывающие, наряду с основным тимоаналептическим действием, благоприятное влияние на сон. В этом контексте следует особенно выделить новейший мелатонинергический антидепрессант агомелатин, обладающий свойствами хронобиотика. Препарат нормализует биологические ритмы, в первую очередь нарушения цикла «сон–бодрствование» у пациентов с депрессивными расстройствами. В числе других антидепрессантов новых поколений наиболее выраженный гипнотический эффект оказывает миртазапин. Успешное купирование расстройств сна при депрессии также возможно за счет присоединения к антидепрессантам гипнотиков (нитразепам, золпидем, зопиклон) или седативных антипсихотиков в малых дозах (хлорпротиксен, тиоридазин).

Аутоагрессивное поведение

Сопутствующие [illegible] психотических расстройств — [illegible] аутоагрессивного поведения. Подобные формы аномального поведения в болезни в общей медицине встречаются в рамках различных психических расстройств, включая параноийальные нозогенные реакции с бредом реформирования терапии, невротические экскориации, синдром Мюнхгаузена, мазохистическое расстройство личности. Выбор лечебных мероприятий зависит от синдромальной структуры и нозологической принадлежности психопатологических расстройств, сопряженных с аутодеструктивными тенденциями.

В случаях нозогенных реакций, протекающих с бредом реформирования терапии, самоповреждающее поведение сопряжено с неадекватным самолечением (попытки внедрения противоречащих медицинским рекомендациям «радикальных» способов избавления от недуга, разработка травмирующих «методов» лечения, включающих комплекс мероприятий парамедицинского характера, не обоснованных соматическим состоянием) и отказом от рекомендуемой медицинской помощи. Показания к медикаментозной терапии чаще всего ограничены атипичными антипсихотиками (рисперидон, зипрасидон, оланзапин, арипипразол и др.). Задача терапии при рассматриваемом круге нозогений заключается в дезактуализации и редукции бредовых идей, что предполагает длительный, не менее 1–2 мес курс лечения, а при необходимости — последующее назначение поддерживающих доз нейролептиков.

В случаях невротических экскориаций, манифестирующих в рамках соматизированной истерии, патологическое поведение купируют с помощью транквилизаторов. При формировании невротических экскориаций в рамках импульсивных расстройств более предпочтительно применение антипсихотиков.

Коррекция аутодеструктивного поведения у пациентов с синдромом Мюнхгаузена зависит от нозологической принадлежности состояния. При формировании расстройства в рамках шизофрении показаны [illegible] (как атипичные [illegible] типические) Коморбидность фиктивных [illegible] страстей с депрессией [illegible] димость применения ан[illegible] преимущественно с седативными [illegible] ствами. В случаях синдрома Мюнхгаузена в рам[illegible] личности (диссоциальное, нарциссическое или др.) применяют транквилизаторы и/или малые дозы антипсихотиков.

В терапии аутодеструктивного п[illegible] дения, сопряженного с мазохистическим расстройством личности, используют методы психотерапевтической коррекции и транквилизаторы.

Список литературы

1. *Выборных Д.Э. Нозогенные параноийальные реакции (клиника, эпидемиология, терапия): Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 1999. — 22 с.*
2. *Коркина М.В. Дисморфомания в подростковом и юношеском возрасте. — М.: Медицина, 1984. — 224 с.*
3. *Корсаков С.С. Курс психиатрии. — М., 1901. — Т. 1. — 677 с.*
4. *Манассеин В.А. О значении психических влияний. — СПб.: Издание Пантелеева, 1877. — 164 с.*
5. *Сергеев И.И., Левина С.Д. Несуицидальные самоповреждения при расстройствах шизофренического спектра (варианты, феноменология, коморбидность). — М.: Цифровичок, 2009. — 172 с.*
6. *Смулевич А.Б. Психические расстройства в клинической практике. — М.: МЕДпресс-информ, 2011. — 720 с.*
7. *Смулевич А.Б., Дороженок П.Ю., Романов Д.В., Львов А.Н. Психопатология психических расстройств в дерматологической клинике (модель психической патологии, ограниченной пространством кожного покрова) // Психические расстройства в общей медицине. — 2012. — № 1. — С. 4–14.*
8. *Смулевич А.Б., Иванов С.В., Бескова Д.А. и др. Нозогенные реакции у больных раком желудка // Психические расстройства в общей медицине. — 2007. — Вып. 3. — С. 4–10.*

9. Смулевич А.Б., Львов А.Н., Иванов О.Л. Патомимии. Психопатология аутоагрессии в дерматологической практике. — М.: МИА, 2012. — 160 с.
10. Смулевич А.Б., Фильц О.А., Лебедева М.О. К проблеме алгопатических состояний / Ипохондрия и соматоформные расстройства / Под ред. А.Б. Смулевича. — М., 1992. — С. 40–59.
11. Шевалев Е.А. О переживании болезни // Сов. психоневрол. — 1936. — № 4. — С. 17–33.
12. Abramowitz J.S., Braddock A.E. Psychological Treatment of Health Anxiety and HypochondriasiS. A Biopsychosocial Approach // Hogrefe & Huber Publishers. — 2008. — P. 14–65.
13. Alexander F.G., Selesnick S.T. The History of Psychiatry. — NewYork, NY: Mentor; 1968.
14. Asher R. Münchausen's syndrome // Lancet. — 1951. — Vol. 1. — P. 339–341.
15. Berrios G.E., Marcova J.S. Symptoms — Historical Perspective and Effect on Diagnosis. Blumenfield M., Strain J.J. / Psychosomatic Medicine: Philadelphia. — 2006. — P. 27–38.
16. Bonhoeffer K. Die Psychosenim Gefolge von akuten Infektionen, Allgemeinerkrankungen und inneren Erkrankungen // Handbuch der Psychiatrie. — G. Aschaffenburg Hrsg., Spez. — Teil. III., I. — Leipzig und Wein, 1941. — S. 1–120.
17. Deny G., Camus P. Sur une forme d'hypocondrie abberante due a la perte de la conscience de corps // Rev. neurologique. — 1905. — № 9. — P. 461–467.
18. Deutsch F. Biologie und Psychologie der Krankheitsgenese // Int.Z. Psychoanal. — 1922. — Bd. VIII. — S. 290.
19. Druss R.G. The Psychology of illness in sickness and health. — Washington DC, London, 1995. — 114 p.
20. Engel G.L. The need for a new medical model: achallenge for biomedicine // Science. — 1977. — Vol. 196. — P. 129–136.
21. Glatzel J. Leibgefuhlsstorungenbeiendogenen Psychosen // Schizonhrenie und Zielothymie. — Stuttgart, 1969. — S. 163–176.
22. Holmes G.P., Kaplan J.E., Gantz N.M. et al. Chronic fatigue syndrome: a working case definition // Ann. Intern. Med. — 1988. — Vol. 108. — P. 387–389.
23. Jahrreis W. Das hypochondrische Denken // Arch. Psychiatr. Nervenkrankheiten. — 1930. — Bd. 92. — S. 686–823.
24. Ladee G. Hypochondrical syndromes. — Amsterdam, 1966. — 434 p.
25. Lemke R. Über die Bedeutung der Leibgefühle in der psychiatrischenDiagnostik // Psychiat. Neurol. med. Psychol. — 1951. — № 3. — P. 325–340.
26. Lindsay P.G., Wyckoff M. The depression-pain syndrome and its response to antidepressants // Psychosomatics. — 1981. — Vol. 22. — № 7. — P. 571–573.
27. Lopez-Ibor J.J. Masked depressions // Br.J. Psychiatry. — 1972. — Vol. 120. — № 556. — P. 245–258.
28. Mayer-Groß W. Überdie Stellungnahmezurabgelaufenenakuten Psychose. Eine Studieüberverständliche Zugammenhänge in der Schizophrenie // Zeitschrift fur die gesamte Neurologie und Psychiatrie. — 1920. — № 60. — P. 160–213.
29. Millon T. Disorders of personality DSM-IV and Beyond. — New-York, Toronto, Singapore, 1996. — 832 p.
30. Morel B.D. Traite des maladies mentales Livre IV. Pathologiespe-cialeettherapu-tiquegenerale. — Paris, 1860. — P. 668–772.
31. Rado S. Dynamics and classification of disturbances of behavior // Am.J. Psych. — 1953. — № 6. — P. 406–416.
32. Schneider K. Die psychopathischenPersonlichkeiten, 9. Aufl. Deuticke, Wien 1950.
33. Sheldon W. The varieties of human physique. — New York, 1940. — 347 p.
34. Staudenmayer H., Binkley K.E., Leznoff A., Phillips S. Idiopathic environmental intolerance: Part 2: A causation analysis applying Bradford Hill's criteria to the psychogenic theory // Toxicol. Rev. — 2003. — Vol. 22. — № 4. — P. 247–261.
35. Vie J. Quelquesterminaisons des delireschroniques // Ann. Med.-psychol. — 1939. — Vol. 2. — № 4. — P. 461.
36. Weitbrecht H.J., Weitbrecht H. Zur Typologiedepressiverpsychosen // Fortchritte der Neurologie Psychiatrie und ihren Grenzgebiete. — 1952. — Bd. 6. — S. 247–269.
37. Zaidens S.H. Dermatologic hypochondriasis a form of schizophrenia // Psychosom. Med. — 1950. — Vol. 12. — P. 250–253.

Глава 19. Расстройства личности

Указатель описаний ЛС

Расстройства личности по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) кодируются рубриками F60–F69 — расстройства зрелой личности и поведения у взрослых.

Расстройства личности (РЛ) — патологические состояния, характеризуемые дисгармоничностью психического склада, т.е. совокупностью постоянных, чаще врожденных свойств индивидуума, отчетливо проявляющихся в эмоциональной и волевой сфере, а также в сфере влечений и в широком диапазоне социальных ситуаций и межличностного взаимодействия, уже в детском или пубертатном возрасте. В ряде случаев (но далеко не всегда) РЛ сохраняются на протяжении всей жизни. Характерологические девиации, относящиеся к РЛ, тотальны и определяют структуру личности, могут усиливаться или становиться менее явными (предпочтительно в зрелом возрасте). В отличие от большинства невротических и психотических расстройств, проявления РЛ эгосинтонны (индивидуально приемлемы), воспринимаются как интегральная часть собственного «Я», а не как чуждые, требующие психологической коррекции или медикаментозной помощи болезненные симптомокомплексы. Аномальные свойства РЛ социально дезадаптивны. По выражению Курта Шнайдера, «психопат либо сам становится жертвой своей анормальности, либо отрицательно влияет на других».

Эпидемиология

Средний суммарный показатель распространенности всех типов РЛ в населении в течение жизни составляет 5–10%, а для каждого конкретного типа РЛ он варьирует от 0,5 до 7,8%. Среди не обращающихся за психиатрической помощью жителей нашей страны среднее суммарное значение данного показателя составляет 8,2% (Чуркин А.А. и др., 2000; **рис. 19.1**).

При верификации как диагноза, так и типа РЛ наряду с клинической характеристикой статики необходимо учитывать траекторию развития расстройства (реакции, транзиторные психозы и др.), поскольку модус патологического реагирования аномальной личности соотносится с ее структурой. Как указывает Курт Шнайдер, описание психопатической личности невозможно вне ее специфических реакций, доказывающих типологическую принадлежность психопатии.

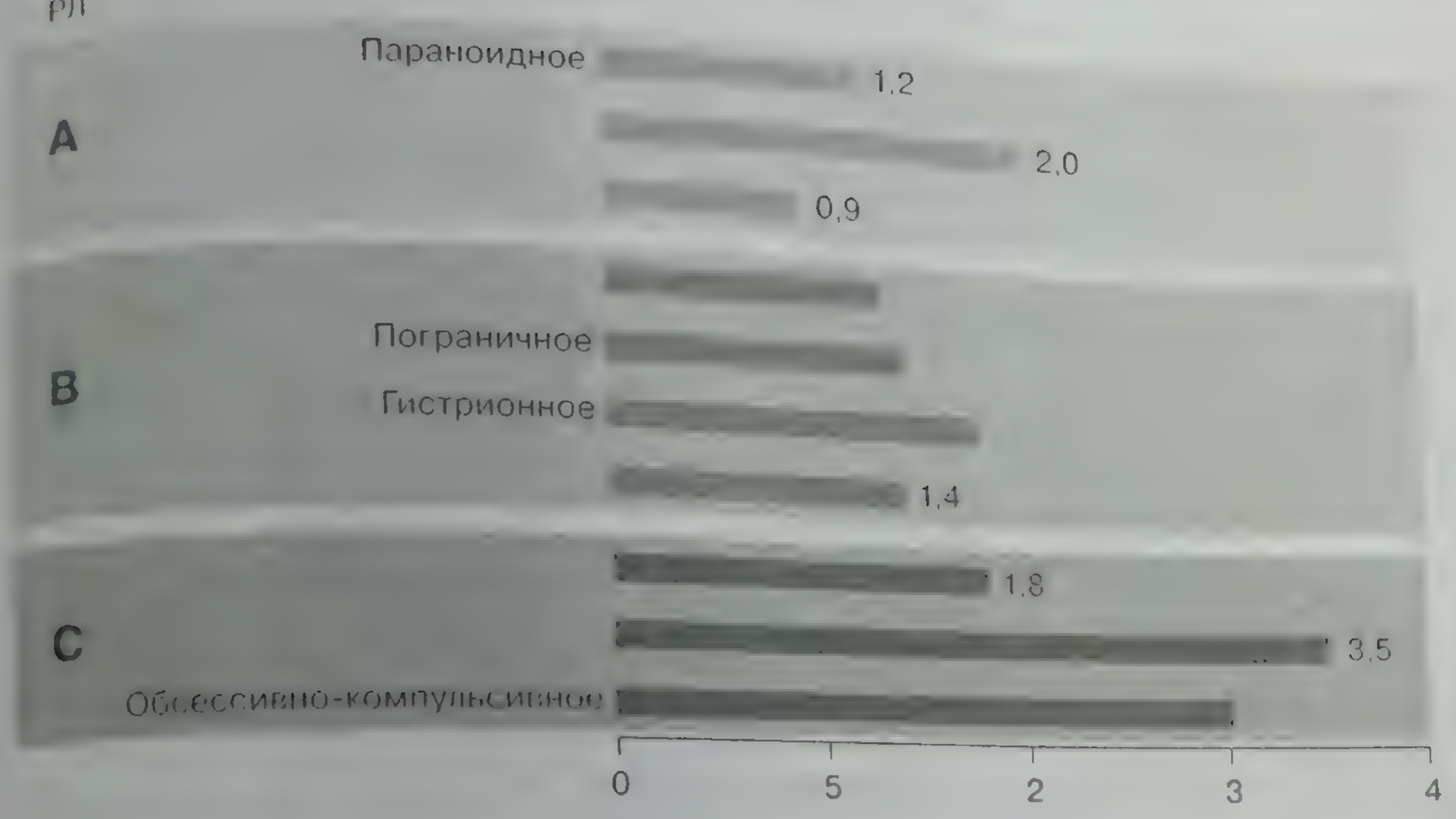


Рис. 19.1. Распространенность расстройств личности среди городских жителей Российской Федерации, не обращающихся за психиатрической помощью.
РЛ — расстройства личности

Классификация

Набор характерологических аномалий в систематике РЛ по МКБ-10 эклектичен, поскольку в пределах этой классификации представлены типы РЛ, выделенные с разных теоретических позиций и имеющие разный клинический смысл.

В частности, матричные подтипы РЛ в МКБ-10 (**рис. 19.2**) включают **диссоциальное** РЛ (определяется с помощью социальных и бихевиористских критериев — конфликты с окружением, связанные с низким порогом агрессивного поведения и пренебрежением социальными нормами) и **зависимое** РЛ (выделяется [illegible] критериев) [illegible] РЛ, [illegible] **параноический**, **шизоидный**, **истерический** и **обсессивно-компульсивный** [illegible] дифференцируемыми [illegible]

[illegible] в МКБ-10 [illegible] группы РЛ [illegible] в [illegible] Речь [illegible] всего о группе аффективных психопатий (см. **рис. 19.2**).

В ряду РЛ отсутствует также шизотипическое расстройство личности (в отечественной версии МКБ-10 этот тип объединен с вялотекущей шизофренией), по ряду параметров соответствующее врожденной аномалии, определявшейся П.Б. Ганнушкиным, а позднее М.О. Гуревичем, как «шизофреническая (шизофреноидная) конституция» (следует отметить, что в DSM-IV шизотипическое расстройство отнесено к категории РЛ)

Отметим также, что за рамками обсуждаемых классификаций оказываются такие категории, как нарциссическое РЛ, невропатическая конституция, ипохондрическое РЛ, а также мазохистическое (самоповреждающее) РЛ.

Отдельную группу личностных аномалий составляют соматопсихические акцентуации — соматоперцептивные психопатии — *Leibgefühl psychopathie* (R. Lemke, 1951)

Классификация характерологических аномалий в МКБ-10, дополненная аффективным, ипохондрическим, нарцис-

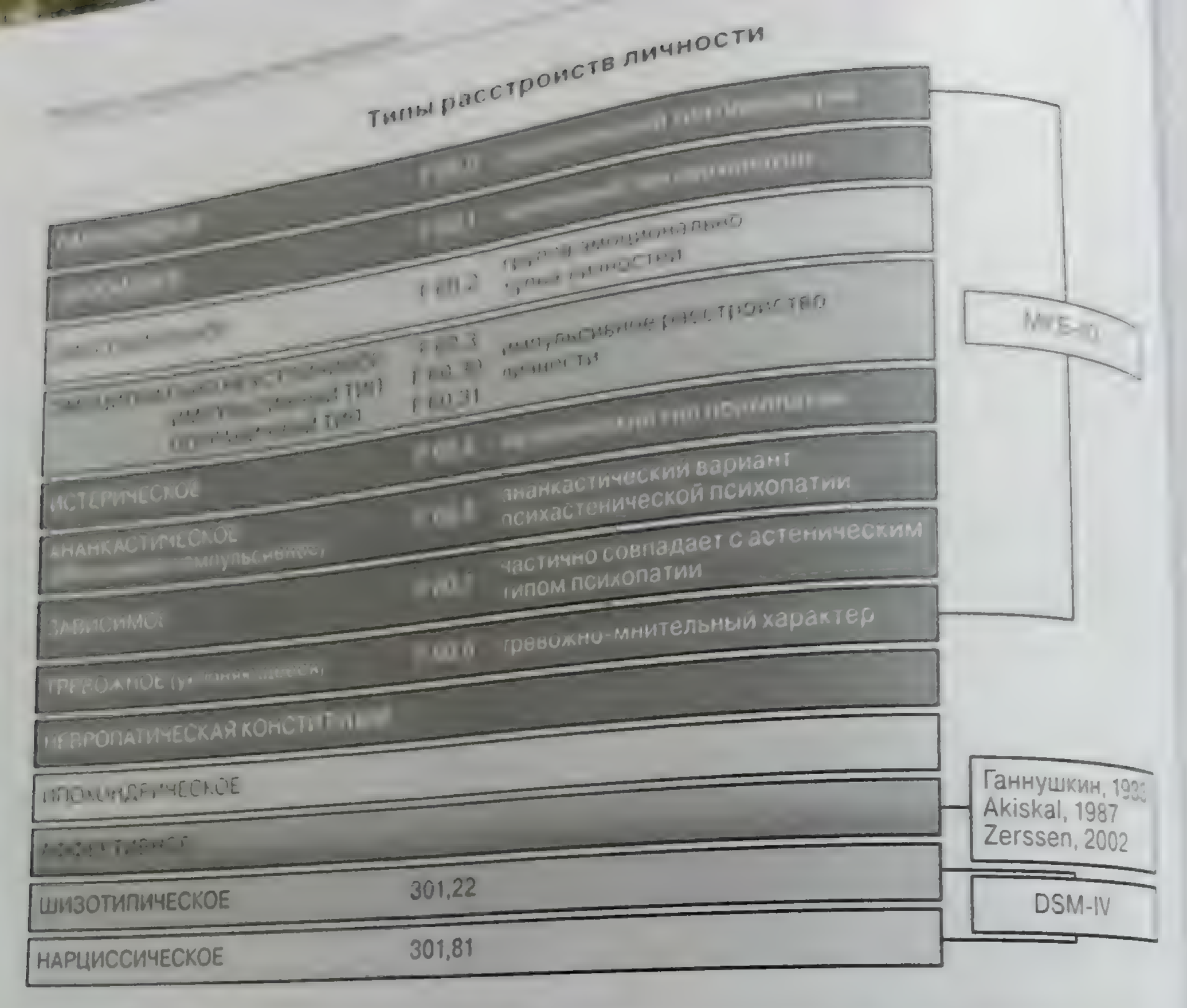


Рис. 19.2. Типы расстройств личности. МКБ — Международная классификация болезней. DSM — *Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders* (Руководство по диагностике и статистике психических расстройств)

сическим, мазохистическим (самоповреждающим) и шизотипическим РЛ, а также невропатической конституцией, охватывает основные типы РЛ и может составить предмет анализа с позиций медицинской модели.

В соответствии с медицинской моделью, классификация РЛ — отнюдь не линейная последовательность, а структура, включающая характерологические аномалии различных клинических регистров (**рис. 19.3**).

Основной регистр в систематике РЛ составляют клинические синдромы — прототипы психозов и неврозов (аномалии параноического, шизоидного, аффективного, истерического, обсессивно-компульсивного типов).

Особое место в представленной схеме занимают вынесенные в отдельный ряд РЛ с явлениями психопатологического диатеза — шизотипическое, пограничное РЛ, а также невропатическая конституция. Характерологические аномалии этого ряда обнаруживают тенденцию к ассимиляции с психопатологическими расстройствами. Эта тенденция может выражаться как подверженностью эндогенным заболеваниям («циклотаксия», «шизотаксия»), так и повышенной готовностью к временным, обратимым эндоформным расстройствам (транзиторные психозы). Такие квазипсихотические (в терминологии современных систематик РЛ) эпизоды наряду с аутохтонным возникновением развиваются и в связи с психогенной

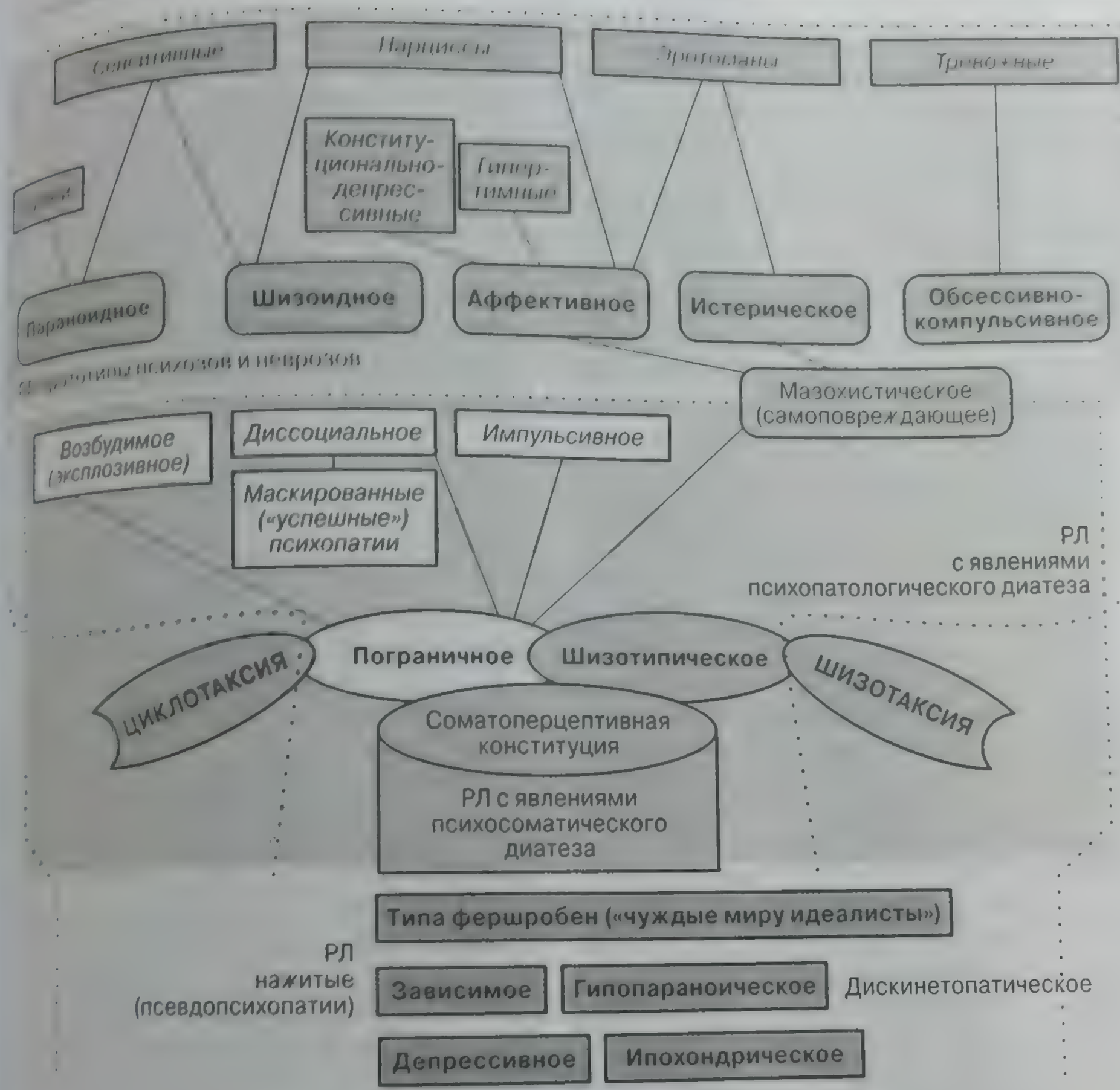


Рис. 19.3. Систематика расстройств личности — нажитые психопатии.
РЛ – расстройства личности

[illegible] соматогенной провокацией (шизоаффективные реакции).

В предложенной схеме акцентуации рассматриваются не как предстадия РЛ, а как выявляемые при уже сформировавшихся аномалиях (прототипических или с явлениями психопатологического диатеза) амплифицированные самокомплексы.

Среди акцентуаций выделяется мазохистическое (самоповреждающее, self-[illegible]) РЛ (DSM-III-R, Appendix, 1987). [illegible] РЛ как отдельная категория [illegible], 10, ни в последней американской классификации РЛ (DSM-IV-R) не выделен. Причиной тому может служить отсутствие убедительных доказательств типологической самостоятельности этой группы характерологических аномалий. В систематику, представленную в настоящем издании, категория «мазохистическое (самоповреждающее) РЛ» введена, чтобы отразить спектр личностных акцентуаций, наблюдаемых преимущественно в общесоматической сети. Накопление лиц с телесно ориентированным аутоагрессивным поведением чаще регистрируется в дерматологической практике,

но обнаруживают подобные нарушения и в других областях общей медицины. При этом речь идет об акцентуациях пограничного, зависимого и депрессивного, а также истерического РЛ.

Наряду с конституциональными РЛ в рассматриваемую систематику введена рубрика нажитых психопатий, отсутствующая в современных классификациях.

Этиология и патогенез

Расстройства личности — сложная биологическая (что доказывают наследственная предрасположенность и конституциональный соматотип), медицинская и психосоциальная проблема, поэтому рассматривать их следует в нескольких аспектах — нейробиологическом (включая генетический), клиническом, психологическом, поведенческом и социальном.

В теоретическом обосновании психопатий сформировалось два диаметрально противоположных направления. Если в рамках первого (объединяет исследования, выполненные в разных традициях — психоаналитических, психологических, нейрофизиологических, нейробиологических, статистических) отправным пунктом исследования психопатий становится здоровая личность, то у представителей второго, клинического, направления — психическая болезнь. Первое направление предполагает трактовку характерологических аномалий в качестве произвольного пункта континуума «норма–личностная патология». Выдвинутая основателем психоанализа Зигмундом Фрейдом и его последователями метапсихологическая теория личности постулирует, что патохарактерологические свойства, в отличие от нормального психосексуального онтогенетического развития, связаны с фиксацией на одной из стадий: оральной, анальной или фаллической.

Заложенные в оральном характере основные черты — зависимость, пассивность, ожидание подтверждения своей значимости извне — интерпретируются в свете полной зависимости от матери и удовольствия, связанного с грудным вскармливанием. Анальный характер (бережливость, раздражительность, упрямство, а нередко жестокость) связывают с ранними конфликтами, возникающими в процессе формирования навыков чистоплотности. Для фаллического характера, формирующегося на этапе становления генитальных функций, предпочтительны тщеславие, решительность, склонность к лидерству и соперничеству.

У истоков клинического направления стоит Эмиль Крепелин, впервые сформулировавший положение о том, что психопатии — это «ростки» патологических процессов, таких как эпилепсия и эндогенные психозы. Это положение становится отправным пунктом при построении систематики РЛ как клинической категории по целому ряду параметров отличающейся не только от нормы, но и от психического заболевания в его активной стадии.

По данным систематического обзора T. Reichborn-Kjennerud, обобщающего 134 публикации, из которых абсолютное большинство (118) выполнены в XXI в., результаты исследований РЛ, проведенных на молекулярно-генетическом уровне, следует считать предварительными. Дело в том, что, несмотря на множество исследований, лишь немногие из полученных в них результатов были воспроизведены повторно. Для повышения результативности методов молекулярной генетики в этой области предлагают использование эндофенотипов, определяемых как «наследуемые характеристики, являющиеся связующими звеньями между генотипом и расстройством». Именно этот подход, по мнению L.J. Siever, наиболее адекватен изучению РЛ при использовании таких клинических категорий, как аффективная нестабильность, импульсивность, агрессия.

Клинико-генетические исследования РЛ (выполненные генеалогическим и близнецовым методами, а также путем обследования приемных детей и родителей с использованием сложных аналитических моделей и статистических инструментов) позволили получить показатели, отражающие степень, в которой индивидуальная предрасположенность или расстройство связаны с семейными влияниями или с генетическими и средовыми факторами

В ряде работ получено подтверждение существенного вклада семейных (генетических) факторов в этиологию РЛ. Так, наследуемость шизоидного, шизотипического и параноидного РЛ (кластер А) оценивают в 35–61%. Результаты близнецового исследования с использованием структурированного интервью на клинической выборке позволили определить высокие значения наследуемости для РЛ кластера В (пограничное, гистрионное и нарциссическое): 69, 63 и 77% соответственно. Однако позже S. Torgersen с соавт. на материале популяционного близнецового исследования показали, что наследуемость составляет 38% для антисоциального РЛ, 31% для гистрионного, 24% для нарциссического и 35% для пограничного. Аналогично снижаются показатели наследуемости при исследовании на популяционных (сравнительно с клиническими) выборках и для РЛ кластера С (избегающее, зависимое, обсессивно-компульсивное). Если в клиническом близнецовом исследовании наследуемость избегающего, зависимого и обсессивно-компульсивного РЛ оценивается на уровне 28, 57 и 77% соответственно, то в популяционном исследовании значения тех же показателей составляют для избегающего, зависимого и обсессивно-компульсивного РЛ соответственно 35, 31 и 27%. Следует также отметить, что R.E. Orstavik с соавт. в популяционном близнецовом исследовании депрессивного РЛ показали гендерные различия (для женщин наследуемость составляет 49%, а для мужчин — 25%), согласующиеся с соответствующим распределением при большой депрессии. При всех других типах РЛ подобные различия не зарегистрированы.

Клинические признаки и симптомы

Параноидное (параноическое) расстройство личности

Код по МКБ-10 — F60.0. Распространенность этого расстройства среди городского населения РФ составляет 1,5%, а среди жителей США — 0,5–2,5% (DSM-IVTR).

Клинически структура параноической личности выражается классической триадой: повышенное самомнение (грандиозность), подозрительность и постоянное ожидание преследования.

Это люди особого склада, надменные, высокомерные, убежденные в собственной непогрешимости и правоте. Несогласные с параноиком приобретают в его глазах статус или глупца, или врага. Эти черты в профессиональной деятельности проявляются стремлением утвердиться в собственной ведущей роли даже в ущерб производственным или научным приоритетам. Параноиков отличает обостренное чувство собственного достоинства, сочетающееся со сверхчувствительностью к негативной оценке со стороны окружающих к своим неудачам и успехам других.

Свойственная параноикам подозрительность проявляется обостренной восприимчивостью к явлениям и событиям, хотя бы косвенно подтверждающим их опасения. Они не способны полагаться на других, доверять им. Постоянное противопоставление себя окружению, восприятие мира в качестве явления антагонистического и даже враждебного проявляется у параноиков такими чертами, как сверхбдительность (постоянный поиск угрозы извне, готовность к ответу на любой тревожный сигнал) и недоверие к людям.

Подобная позиция определяет основную стратегию поведения и превращает личность с параноической организацией в «узника ненависти». Перманентное ощущение враждебности с патологической фиксацией на действительных и воображаемых обидах легко переходит в подозрительность с формированием идей отношения и преследования (сослуживцы становятся «предателями», соседи и родственники «вступают в сговор» с целью причинить вред).

При этом, как правило, до формирования бреда преследования дело не доходит, чаще речь идет о незавершенных, возникающих на фоне всепоглощающего недоверия и подозрительности к окружающим психопатологических образованиях — нестойких, несистематизированных, подверженных обратному развитию.

Необходимо подчеркнуть некоторые особенности параноиков, малозаметные в обыденной жизни, но отчетливо выступающие в условиях соматического стационара. Для части параноиков больной орган воспринимается как чужеродное по отношению к «здоровому» телу образование, представляющее «угрозу изнутри» и требующее удаления (феномен ограниченной, *circumscripta*, ипохондрии по H. Schwarz). В других случаях обнаруживают эгодистонность в отношении всей телесной сферы. Психопатические личности этого круга безразличны не только к ряду событий внешней жизни, но и к проблемам своего соматического состояния (РЛ с сегментарной деперсонализацией по G.A. Ladee).

Самое типичное, по П.Б. Ганнушкину, свойство параноиков — склонность к образованию сверхценных идей, во власти которых они потом и оказываются. Сверхценные идеи подчиняют себе всю личность, определяют поведение индивидуума; не параноическая личность управляет своими мыслями, а мысли управляют ею. Называя параноиков «людьми сверхценных идей», П.Б. Ганнушкин подразделяет их на патологических ревнивцев, сутяг, фанатиков, изобретателей. Галерею носителей сверхценных идей, представленных П.Б. Ганнушкиным, можно дополнить графоманами, а среди них — претендующими на признание в сфере изобразительного искусства («изобразительная графомания» — «*pictorial graphomania*»).

Правомерно выделение по меньшей мере двух полярных вариантов параноической психопатии — экспансивного и сенситивного.

Экспансивные параноики — патологические ревнивцы, сутяги, лица, склонные к конфликтам, правдоискательству и реформаторству. С детских лет они лживы, мстительны, часто клевещут и жалуются, замечают недостатки у других, но не признают их у себя. Как указывает В.Ф. Чиж, они всегда довольны собой, неудачи их не смущают. Убеждены, что только они владеют данной специальностью, только они понимают все в совершенстве. Они не желают подчиняться, ограничиваться скромной ролью, обычно борются со своими личными врагами, а не за общее дело. Борьба с противниками и утверждение своей значимости заполняют их жизнь. Как правило, это стеничные и даже экзальтированные личности с ускоренным темпом психической деятельности. Они энергичны, подвижны, подчас суетливы, не знают, что такое усталость, не испытывают потребности в отдыхе.

Сенситивный тип параноического РЛ описан Эрнстом Кречмером. Характерная особенность этого варианта параноической психопатии состоит в сочетании контрастных личностных черт: сенситивных (сознание собственной неполноценности, ранимость, назойливое чувство стыдливости) и экспансивных (честолюбие, обостренное чувство собственного достоинства, нацеленность на достижение социального успеха). Сенситивным параноикам свойственны ретенция психогенных комплексов, а также недостаточная способность к аффективной разрядке («нарушение проводимости» по Кречмеру), ведущая к застойности аффекта. Это люди робкие, застенчивые, боязливые и в то же время мнительные и раздражительные, склонные к самоанализу, самокритике и даже к самомучительству.

Наиболее существенное их свойство — глубокие и длительные сенситивные реакции (иногда переходящие в экспансивные с агрессией и эксплозивными тенденциями, в частности в случаях кверулянтства или «преследуемых преследователей»), возникающие в связи с тем или иным этическим конфликтом. К сенситивным реакциям приводят конфликты совести или чувство неполноценности, имеющие определенные и типичные исходные точки. Это могут быть не только выделенные Кречмером сексуальные комплексы (например, онанизм, тщательно скрываемая и подавляемая любовь старых дев), но и служебные неудачи (задержка с повышением в должности и др.), конфликты, связанные с академической неуспеваемостью (вслед за провалом на экзаменах у пациента возникает убеждение, что он стал объектом насмешек более успешных студентов), семейные обиды (родственники «унижают», «всячески подчеркивают

его зависимое положение, недостаточный финансовый вклад в бюджет семьи).

Динамика параноического РЛ определяется периодической сменой состояний относительной компенсации психогенно или ситуационно провоцированными либо аутохтонными заострениями паранойяльной активности. При этом возможно формирование паранойяльных развитий, протекающих с усилением подозрительности, чрезмерной эмоциональной охваченностью сверхценными идеями и снижением критических функций.

По данным катамнестического наблюдения, треть лиц с паранойяльным РЛ обнаруживают стойкое снижение профессиональной адаптации. В остальных 2/3 случаев работоспособность хотя и сохраняется, полного затухания сутяжных тенденций и дезактуализации паранойяльных образований на протяжении этапа жизни, соответствующего возрасту активной трудоспособности, не происходит.

Очередное заострение патохарактерологических проявлений (сварливость, раздражительность, дисфория с явлениями гипотимии, неадекватная оценка своих возможностей) происходит в инволюции. Кверулянтство в этот период приобретает характер бытовых склок и «кухонных» конфликтов, обострившиеся идеи ревности достигают уровня сверхценного бреда. Вместе с тем по достижении 60–70-летнего возраста «накал» кататимного аффекта затухает. Аномальная структура личности утрачивает типологическую очерченность за счет выступающих на первый план патохарактерологических черт тревожного и астенического полюса. Актуальные ранее сверхценные идеи не определяют теперь поведения и отношений с людьми.

Шизоидное расстройство личности

Код по МКБ-10 — F60.1. Частота этого расстройства варьирует от 0,3 до 5,7% (по данным Л.Н. Касимовой — 0,8%) и в среднем составляет 1,7%. Понятие «шизоидное расстройство личности» объединяет широкий круг разнородных личностных свойств. Робкие, застенчивые, тонкочувствующие натуры противостоят здесь равнодушным и тупым. Наряду с сухими, мелочными, скупыми, язвительными педантами, угрюмыми чудаками и отрешенными от жизни мечтателями к группе шизоидов относятся личности крутого нрава, холодные, суровые, деловые, настойчивые, упорные в достижении цели, суперэнергичные деляги.

Тем не менее при всем многообразии личностных особенностей шизоидов объединяют явления социальной замкнутости (аутизм), дискомфорт в области человеческих отношений, интровертированность, обращенность к сфере внутренних переживаний, бедность эмоциональных связей с окружающими.

Лица со сложившейся шизоидной структурой в большинстве необщительные, погруженные в себя, сдержанные, лишенные синтонности. Контакты с окружающими сопряжены для них с чувством неловкости, напряжения. Зачастую они активно избегают встреч с незнакомыми людьми. Мир как бы отделен от них невидимой, но непреодолимой стеной. Чаще всего отмечается избирательная общительность с ограничением контактов узким кругом родных или коллег. В других случаях у них возникает обширный круг легко налаживаемых (в основном из рациональных соображений) контактов, которые остаются сугубо формальными и не приводят к тесным связям с окружающими.

Отдельные шизоидные черты (аутистический характер игровой деятельности, бедность общения, застывшая мимика, нарушения ритма и темпа речи, наклонность к манерному словотворчеству, а также расстройства психомоторики — гиперкинетическая активность, напоминающая стереотипии, либо медлительность и вялость — конституциональный синдром Аспергера) проявляются уже в 2–4-летнем возрасте.

Среди шизоидов нередко встречаются лица с высокоразвитыми мануальными навыками (пианисты, скрипачи, квалифицированные мастера ручного труда и др.).

Основу шизоидного темперамента (по Кречмеру) составляет так называемая психестетическая пропорция — сочетание

черт чрезмерной чувствительности (перестраи) и эмоциональной холодности (анестезии). По преобладанию гиперестетических или анестетических элементов в структуре шизоидного РЛ принято выделять два крайних типа характеров с широкой гаммой переходных вариантов: сенситивные и экспансивные.

- **Сенситивные шизоиды** — это, по выражению Кречмера, люди со «сверхтонкой» внутренней организацией, [illegible] впечатлительные. Они подолгу переживают даже мелкую обиду, не могут освободиться от воспоминаний о когда-то услышанной грубости. Это тонко и глубоко чувствующие люди со склонностью к утонченному самонаблюдению, странностями, кругом прочных привязанностей и настороженным отношением к остальному окружению.
- **Экспансивные шизоиды** — решительные, волевые натуры, не склонные к колебаниям, мало считающиеся с мнением других. Кречмер выделяет в пределах этого типа «утонченно-холодных аристократов» (их отличают изысканность, стилизованные манеры), а также «холодных деспотов» и «вспыльчиво-тупых». Высокомерие, холодность, желчность, неспособность к сопереживанию, иногда бессердечие и даже жестокость могут сочетаться с уязвимостью, глубоко скрываемой неудовлетворенностью и неуверенностью в себе. В отношениях с окружающими они обычно сухи и официальны. Строгая принципиальность сочетается у них с безразличием к судьбе отдельных людей.

Социальная ценность шизоидной личности неоднозначна: у одних все силы, помыслы и энергия устремлены к достижению отстраненных от реальности целей (мечтатели-утописты, схоласты, непрактичные, не приспособленные к трудностям повседневной «бытовой», «приземленной» жизни, кабинетные ученые); другие, напротив, проявляют недюжинную энергию и упорство, направленные на «революционное» преобразование общества (идеалисты, фанатики, деспоты), третьи, с «гиперспособностями» и доминирующей среди других личностных свойств креативностью, — математики, коллекционеры, работники искусств с абстрактно направленностью творчества [illegible] сосредоточенные на деятельности [illegible] ной с их неординарными способ[illegible] противостоящие рутине, занятые поиском новых форм, самоуглубленные, живущие в соответствии с характеристикой, данной К.К. Платоновым, как бы в собственной реальности и не интересующиеся объектной действительностью, в которой функционируют окружающие.

У шизоидов нередко можно обнаружить соматическую стигматизацию в виде невропатического диатеза. Клиническая картина определяется пароксизмально возникающими соматоформными или психовегетативными кризами с преобладанием алгий и субклинической органоневротической симптоматики.

Стереотип развития шизоидного РЛ неоднозначен. В ряде случаев динамика при этом РЛ сопоставима с течением заболевания, начинающегося в раннем детстве и характеризуемого наибольшей остротой в пубертатном возрасте. В этот период клинические проявления утяжеляются до степени психопатических кризов, расширяются за счет расстройств невротического и аффективного регистров. На протяжении третьего десятилетия жизни происходит стойкая стабилизация. В этом плане показательны исследования, содержащие данные о катамнезе шизоидного РЛ. Катамнестическое изучение шизоидных РЛ свидетельствует о том, что в большинстве наблюдений по миновании пубертатного периода отмечается выравнивание патологических сторон психики. Пациенты продолжают образование, адаптируются в условиях профессиональной деятельности.

Катамнез пациентов с шизоидным РЛ, наблюдавшихся в период пубертата и прослеженных на протяжении последующих 5–8 лет, подтверждает первоначальный диагноз в 71% случаев, в которых констатирована адаптация с достаточно высокой социальной компенсацией, тогда как шизофрения выявлена лишь у 5% пациентов. Возможны, однако, и другие варианты течения шизоидного РЛ: в части случаев заметных сдвигов не наблюдается,

но происходит постепенное заострение патохарактерологических свойств за счет проявлений анестетического полюса (дефицит эмоциональных проявлений, косность, упрямство, невосприимчивость к мнению окружающих) и нарастания к старости изменений типа фершробен.

Диссоциальное расстройство личности

Код по МКБ-10 — F60.2. Распространенность РЛ этого типа среди не обращающихся за специализированной помощью жителей российских мегаполисов составляет в совокупности (с учетом умеренных и выраженных форм) 4,7%; среди населения США — 3% у мужчин и 1% у женщин (DSM-IV-TR). Частота диссоциального РЛ в местах заключения значительно выше. По данным A. Jakubik, конституциональные аномалии этого типа обнаруживают у 20–70% заключенных. J. Blair с соавт. указывают, что эта доля в США достигает 80%. Больше чем у половины пациентов тюремной психиатрической больницы с диагнозом «психопатия» определяется диссоциальное РЛ.

Базисным аномальным свойством этого РЛ принято считать недоразвитие высших нравственных чувств (отсутствие социальных эмоций), неспособность следовать общепринятым нормам, жить в согласии с законом. Именно эти качества определяют социальную дезадаптацию и конфликты с обществом. Социопаты безответственны, не усваивают опыта повторных проступков и наказаний, лишены способности к сочувствию, раскаянию.

С одной стороны, это лица, наделенные поверхностным шармом и лишенные признаков очевидных психических расстройств: бреда, алогичности в суждениях, нервозности. Вместе с тем ненадежные, неискренние, крайне эгоистичные, эмоционально бедные. У них отсутствует чувство чести, они не способны испытывать вину, стыд, любовь, устанавливать близкие, доверительные отношения с окружающими, планировать наперед свои действия.

Приоритет в области клинической интерпретации личностных девиаций, относимых к диссоциальному РЛ, принадлежит Эмилю Крепелину. Начиная с выделения [illegible] психопатий по принципу [illegible] с социальной [illegible] общества», лжецы и [illegible], патологические спорщики) автор объединяет их с аномалиями [illegible] (безудержными — haltlosigel). В общении с людьми их отличает вспыльчивость, доходящая до приступов ярости. У них рано пробуждаются [illegible] влечения с частыми сексуальными [illegible] цессами, склонностью к алкоголизму, злоупотреблению наркотиками, что усугубляет зигзаги на их жизненном пути.

Группа антисоциальных личностей, традиционно относимых к возбудимым, типологически неоднородна. Авторы дихотомической дифференциации возбудимой психопатии выделяют варианты, сопоставимые с РЛ истеровозбудимого (неустойчивые по П.Б. Ганнушкину) и эпилептоидного круга. Каждый из этих вариантов — «взрывной» (истеровозбудимый) и «кумулятивный» (эпилептоидный) — характеризуется сочетанием черт эксплозивности и неустойчивости. В соответствии с пропорцией этих черт для первого варианта предпочтительны раздражительность, обидчивость, запальчивость, склонность к внезапным, но нестойким, преходящим взрывам чувств вплоть до реакций «короткого замыкания» с быстро истощаемым бессмысленным буйством; второму варианту свойственны особая вязкость и «прямолинейность» психики с накоплением черт конфликтности, нетерпимости к критике, мстительности, жестокости и формированием дисфорических приступов, сопровождаемых разрядкой напряженного аффекта злобы и гнева в виде чрезмерной агрессивности с разрушительными действиями.

Ниже представлены критерии диссоциального РЛ (F60.2 по МКБ-10):

- неспособность следовать конвенциональным нормам,
- отсутствие социальных эмоций, симпатии, приязненности (вплоть до ненависти) даже к близким родственникам;
- неспособность к систематическому труду, леность,

- неспособность извлечь уроки из наказания [illegible]
- [illegible] к злоупотреблению [illegible] веществами,
- склонность к криминальным [illegible]
- [illegible] действиям [illegible] отношения к животным,
- сексуальная агрессивность.

По признаку преобладания в структуре рассматриваемого РЛ нарушений импульс-контроля выделяют особый вариант диссоциального РЛ с патологией влечений по аддиктивному типу[1].

Для лиц, отнесенных к диссоциальному РЛ, характерны ранняя делинквентность (тяжелые нарушения поведения обнаруживаются у них уже в возрасте 8–10 лет) с оппозицией, а иногда и открытой враждебностью к окружающим, включая родителей, склонностью к криминальным [illegible] потреблению психо[illegible] [illegible] ступков, приходящихся на ра[illegible] ные годы — 9–11 лет (нежела[illegible] плохая успеваемость, регулярные пр[illegible] ски занятий, конфликты с препод[illegible] лями, импульсивные поступки), быст[illegible] сменяется асоциальным поведени[illegible] стые побеги из дома, ночевки и подв[illegible] на чердаках, бесцельное шатание по [illegible] роду, хулиганские поступки, покуше[illegible] на чужую собственность). В связи с отсут[illegible] ствием духовных интересов и привязан[illegible] ностей лица с аномалиями диссоциальн[illegible] типа пренебрегают традициями, игнори[illegible] руют социальные, моральные и прав[illegible] нормы. Отличаясь примитивным гедони[illegible] мом, нацеленные на поиск острых ощуще[illegible] ний, но не способные прогнозировать не[illegible] гативные последствия своих поступков [illegible] диссоциальные личности оказываются вне категории конструктивно действующих членов общества: не удерживаются на работе, вступают в конфликты, затевают драки. Свойственная им жестокость, садистические наклонности, проявляющиеся уже в подростковом возрасте, реализуются причинением мучений животным, младшим по возрасту (включая собственных детей), женам, сексуальной агрессивностью, промискуитетом. Их жизненный сценарий, таким образом, характеризует стойкая социальная дезинтеграция.

Исход диссоциального РЛ, как показывают катамнестические исследования, несмотря на снижающуюся с годами вероятность совершения преступлений и импульсивных действий («антисоциальное выгорание») в большинстве случаев неблагоприятен. Среди показателей такого прогноза — ранний возраст первых правонарушений, ранний алкоголизм, тяжкие преступления в анамнезе.

Полные ремиссии при диссоциальном РЛ наблюдаются лишь в 12–27% случаев. В этих случаях делинквентное поведение носит транзиторный характер и приходится на подростковый («переходный») период. С наступлением зрелости эта часть диссоциальных личностей уходит из криминального мира и достаточно хорошо адаптируется к конвенциональным

---

[1] Патологическая склонность к аддикциям (ранний алкоголизм и зависимость от других психоактивных веществ, пристрастие к азартным играм) в этих случаях выступает определяющим личностным паттерном, тогда как антисоциальные тенденции не достигают степени тяжелой социопатии — «первичной» («идиопатической») психопатии в терминологии S.O. Lilienfeld (1994, 2001). В подобных случаях «поиск острых ощущений» (*sensation seeking*, Zuckerman M., 1975 г.) сменяется в динамике явлениями постаддиктивной ипохондрии (Смулевич А.Б., Волель Б.А., Романов Д.В., 2008 г.). По наблюдениям авторов, ипохондрия манифестирует в формате антиномного сдвига и занимает полярное по отношению к доболезненным проявлениям аддикции положение. Формируясь по миновании острого квазипсихотического ипохондрического криза (экзистенциального или диэстетического), протекающего с растерянностью, флотирующей тревогой, ощущением угрозы существованию, страхом потери самоконтроля или смерти, массивными соматоформными расстройствами (включая телесные фантазии и синестезии), ипохондрия сопровождается непреодолимым стремлением к поиску причин недуга, нанесшего непоправимый ущерб психическому и/или соматическому благополучию. Соответственно постаддиктивная ипохондрия имеет противоположную по отношению к доболезненным аддикциям направленность, заменяя прежние (по существу, аутодеструктивные) пристрастия тенденцией к самосохранению и самопожалению.

[illegible]рами, причем проявления РЛ утрачива-[illegible] свою типологическую специфичность.

В большинстве же своем пациенты с диссоциальным РЛ многие годы остаются трудными людьми, плохими супругами, неадекватными родителями и ненадежными работниками.

В наиболее типичных, «ядерных» случаях при резко выраженных эмоциональных изменениях необходима дифференциальная диагностика с эндогенным процессом. Рано возникшая нравственная тупость нередко бывает признаком ранее перенесенного приступа или медленно развивающейся шизофрении с гебоидными проявлениями или хронической манией. Диагноз диссоциального РЛ не оправдан и при задержке умственного развития.

Пограничное расстройство личности

Код по МКБ-10 — F60.31. Этот тип РЛ прямых аналогов в отечественной систематике не имеет, хотя по ряду параметров сопоставим с неустойчивым типом психопатий, а также с выделяемой П.Б. Ганнушкиным группой эмоционально-лабильных (реактивно-лабильных) аномалий личности.

Распространенность этого типа РЛ, по данным зарубежных авторов, составляет в общей популяции 2%, среди пациентов амбулаторной психиатрической сети возрастает до 10%, в психиатрическом стационаре — до 20%, а среди лиц, у которых диагностированы психопатические расстройства, достигает 30–60%. По расчетам отечественных исследователей, среди не обращавшихся за психиатрической помощью городских жителей РФ пограничное РЛ выявляют у 1,7% женщин и 0,98% мужчин.

Продромальные характерологические отклонения отмечаются уже в детстве и в подростковом возрасте. С детских лет это люди настроения, лживые, конфликтные, обнаруживающие сложности в межличностных отношениениях, которые в период адолесценции трансформируются в серьезные поведенческие проблемы. В юношеском возрасте обнаруживают склонность к импульсивным поступкам, вспышкам гнева, злоупотреблению [illegible] агрессивными, завершающимися [illegible]

[illegible] характеристике по[illegible]о, как уже [illegible] выше, к одному из типов [illegible] элементы, составляющие), определяющие структуру и динамику аномалий этого круга:

- явления реактивной лабильности (первая составляющая);
- психопатологические расстройства аффективного и тревожного круга (вторая составляющая);
- транзиторные психотические эпизоды (третья составляющая).

Первая из указанных составляющих представлена конституциональной неустойчивостью, изменчивостью поведения, реализующейся при воздействии даже минимальных внешних вредностей. Начальные патохарактерологические проявления (эмоциональная лабильность, внушаемость, быстрая смена увлечений, нестабильность отношений со сверстниками) обнаруживаются уже в подростковом периоде. Эти дети игнорируют школьные порядки и родительские запреты. Несмотря на достаточно высокие интеллектуальные возможности, они плохо успевают, так как не готовятся к занятиям, отвлекаются на уроках. На нравоучения и прочие попытки регламентации образа жизни они отвечают внезапными вспышками раздражительности, гневливости.

Реакции таких субъектов на тривиальные события обыденной жизни могут приобретать необычно яркий и даже демонстративный характер. Как подчеркивает M. Schmideberg, они слишком часто испытывают те чувства, которые обычно обнаруживаются лишь в ситуации стресса. В повседневной жизни они неуравновешенны, с трудом контролируют свои [illegible]

Второстепенным элементом структуры пограничного РЛ выделяют аффективные и тревожные симптомокомплексы (депрессивные, гипоманиакальные

ровании и фазы смешанного состояния, сезонные депрессии, хронические гипомании). Коморбидность с аффективными расстройствами, соответственно.

Аффективные расстройства, предположительно для рассматриваемого типа РЛ, имеют следующие характеристики:

- частая аффективная дисбаланса (*affective instability*) с частой и быстрой сменой эутимии поляризованными аффективными расстройствами, протекающими с феноменами негативной аффективности (ангедония, ощущение неполноты чувств и когнитивных функций, тревога, дисфория);
- коморбидность с кататимными образованиями, обсессивно-компульсивными расстройствами, расстройствами пищевого поведения, патологией влечений;
- тенденция к персонификации — ассимиляции аффективных расстройств с патохарактерологическими.

Хронические гипомании воспринимаются как длительные периоды подъема с повышенной активностью, «окрыленностью», ощущением оптимального интеллектуального функционирования, обостренного восприятия радостей жизни.

Дистимии с бездеятельностью, потерей интереса к прежним занятиям и увлечениям (чаще всего они следуют за гипоманиями после психогенной или соматогенной провокации) также эгосинтонны — субъективно воспринимаются не как болезнь, а как «плохая», «серая» полоса жизни, «зимняя спячка».

В рамках расстройств, относящихся к третьей составляющей пограничного РЛ, рассматриваются транзиторные психотические эпизоды. Последние включают как психогенно или соматогенно провоцированные реакции (чаще всего паранойяльные — эротомания, ревность и сутяжничество, а также сенситивно-ипохондрические), так и аутохтонные миниписихозы. Кроме того, наблюдаются транзиторные идеообсессивные (по типу «помешательства сомнений»), а также острые тревожно-диссоциативные психозы, манифестирующие в структуре панических атак. Клиническую картину транзиторных психозов от [illegible] личных черт, в том числе пограничн[illegible] симптоматики (диссоциативные ф[illegible] ские, соматоформные проявлени[illegible] циальная сохранность критическо[illegible] шения к психопатологическим фен[illegible]

Психический профиль погран[illegible] личности отличает феномен сплит[illegible] (англ. *splitting* — фрагментация, разд[illegible] ление) в виде нарушения сам[illegible] идентичности «Я» и склонности к кат[illegible] ричной, альтернативной оценке окру[illegible] щего мира («черное—белое», «хорош[illegible] плохое»)[1]. Им свойственны [illegible] самооценки, изменчивость представле[illegible] как об окружающей действительно[illegible] так и о собственной личности, непост[illegible] ство жизненных установок, целей и пл[illegible] нов. Здесь вступает в силу стремлен[illegible] занимать крайние позиции: их конта[illegible] ты с окружающими либо поверхност[illegible] натянуты, формальны, либо, напрот[illegible] слишком интимны.

В качестве другой отличительно[illegible] черты пограничного РЛ можно выде[illegible] лить «интенсивные», но нестойкие свя[illegible] с людьми, быструю смену увлечений и, соответственно, резкие повороты судьбы. Структура их межличностных отноше[illegible] ний сложна и противоречива, они легко впадают в зависимость от других, подчас малознакомых людей, но при этом их чрезмерную подчиняемость и обожание от бунта независимости и ненависти отделяет лишь один шаг. Их драматически окрашенные привязанности служат источником конфликтов и страданий, связанных со страхом разрыва и грядущего одиночества. Они легко перенимают сиюминутные «модные» увлечения, не чужды мистицизму, вере в магию, разного рода приметам, чудесам, но при этом не способны противостоять мнению окружающих, дурным влияниям (употребление

[1] Исследования феномена сплиттинга, как и теории пограничного РЛ в целом, выполненные в психоаналитической традиции, в качестве одного из ведущих патогенетических факторов рассматривают нарушения аттачмента (*disorganized attachment*), относящиеся к раннему детскому возрасту (Howell E.F., Blizard R.A., 2009).

психоактивных веществ, участие в криминальных аферах).

Одно из существенных проявлений пограничного РЛ — суицидальное поведение. По данным В.В. Нечипоренко и В.К. Шамрея, суициды среди больных с этим диагнозом наблюдаются в 4–9,5% случаев.

Дополняют патохарактерологические свойства пограничного РЛ особенности социального статуса. Несмотря на склонность бурно реагировать даже на незначительные психотравмирующие воздействия, аффективную неустойчивость и микропсихозы, а также бесконечные «падения» и «взлеты», такие лица достаточно хорошо адаптированы. Эта характеристика позволяет M. Smiedeberg утверждать, что они «стабильны в своей нестабильности».

При том, что их жизненный путь изобилует неожиданными поворотами в социальном маршруте, семейном статусе (это и внезапная, преодолевающая все препятствия любовь, завершающаяся столь же внезапным разрывом; и увлечение новым делом с объективно высоким профессиональным успехом, и внезапная резкая смена места работы после незначительного производственного конфликта; это и страсть к путешествиям, перемене места жительства и профессии), такого рода коллизии сменяются периодами относительного затишья. Несмотря на все жизненные потрясения, они не теряют здравомыслия, попав в беду, бывают не столь беспомощны, как могли бы показаться, могут в нужный момент найти приемлемый выход из создавшегося положения. Легко приспосабливаясь к новым обстоятельствам, они сохраняют трудоспособность, находят работу, устраивают заново быт.

Большинство пациентов сохраняют трудоспособность и социально приемлемый образ жизни. У части из них возможно формирование ремиссий. Данные 27-летнего наблюдения 64 пациентов с пограничным РЛ (на момент первичного и катамнестического, через 15 и 27 лет, обследования) свидетельствуют о возможности различных исходов — от полного выздоровления до продолжающейся дезадаптации.

Истерическое (гистрионное) расстройство личности

Код по МКБ-10 — F60.4. Это один из наиболее распространенных видов характерологических аномалий, выявляемый у 2–3% жителей США и составляющий среди госпитализированных и амбулаторных больных психическими заболеваниями в этой стране 10–15% (DSM-IV-TR). Среди не обращающихся за психиатрической помощью городских жителей РФ истерическое РЛ можно констатировать у 1,7% женщин и 0,98% мужчин.

В рамках когнитивно-динамической модели истерии выдвигается концепция импрессионистского когнитивного стиля. Для когнитивного стиля истерической личности характерна способность схватить первое впечатление и составить общее представление об объекте (импрессионистичность) при недостаточной точности восприятия и оценке деталей. «Импрессионистский» стиль способствует построению условно идеализированных, упрощенных образов себя и окружающих, отвлеченных от неприятной реальности.

В клиническом плане этот тип личностных девиаций определяется двумя образующими прототип, относительно независимыми патохарактерологическими феноменами. Это, с одной стороны, обедненность эмоциональной и когнитивной сферы (дефицит аналитического мышления, склонность к искажениям при обработке информации), а с другой — лабильность, неустойчивость сознания собственной личности с принятием заимствованных из сферы воображения, неадекватных реальным возможностям ролевых позиций.

Истерические личности внутренне малосодержательны, подчас пусты и даже убоги. В балансе их психической жизни доминируют внешние впечатления, а не собственное мнение, устоявшиеся взгляды на жизнь; их суждениям недостает зрелости, серьезности и глубины.

Стремление привлечь внимание («если я не очаровываю других людей, я ничто»), жажда признания, склонность к подражанию, выдумкам и фантазиям, капризность отмечаются у истеричных еще в дошкольный период. В подростковом и юношеском

возрасте более отчетливо выступают эгоцентризм, склонность к четкомыслящим поступкам, авантюрам, расточительству. Уже в школьные годы обнаруживается неспособность к решению задач, требующих внимания и аналитического мышления, к систематической работе над учебным материалом, к упорному труду. На протяжении всей последующей жизни они остаются дилетантами, пасуют перед задачами, требующими настойчивости, основательных знаний и солидной профессиональной подготовки. Более всего их привлекает праздная жизнь с внешней, показной пышностью, разнообразными развлечениями, частой сменой впечатлений. Они охотно и самозабвенно выполняют ритуалы празднеств и банкетов, во всем стремятся следовать моде, посещают пользующиеся успехом спектакли, боготворят популярных артистов, обсуждают нашумевшие книги и др.

К отличительным свойствам истерического РЛ относят проявления инфантилизма. В некоторых случаях эти свойства столь выражены и пролонгированы во времени (феномен злокачественного инфантилизма по А.Ш. Тхостову), что приобретают характер «пожизненного пубертатного криза», персистируют не только в юности и зрелости, но и в инволюционном периоде жизни.

Переходя к обсуждению типологии, необходимо отметить многообразие вариантов истерического РЛ. Наряду с гистрионными истериками выделяют оживленных (гипертимных), истеро-мазохистов, неискренних (лицемерных), псевдологов, истеро-ипохондриков (эмоционально-реактивные личности, крайне чувствительные к телесным сенсациям, склонные к аггравации соматических жалоб). В качестве особых вариантов рассматривают «фанатиков чувств» и «диссоциативных личностей».

Определяющим для гистрионного склада является, как указывал еще Карл Ясперс, стремление казаться больше, чем они есть на самом деле, пережить больше, чем они в состоянии пережить. Одни стараются подчеркнуть свою одаренность, оперируя при этом весьма поверхностными сведениями из различных областей науки и искусства, другие преувеличивают свое общественное положение, намекая на связи с высокопоставленными лицами; третьи не скупясь на обещания, рассказывают о своих обширных возможностях, которые на поверку оказываются плодом их богатой фантазии. Они используют все возможности, чтобы оказаться в центре внимания: эксцентричность в одежде, провокативные формы поведения, необычные поступки, контрастирующие с общепринятыми взглядами суждения, жалобы на якобы появившиеся у них таинственные симптомы никому неизвестной болезни и др.

При оживленном (гипертимном) варианте (*vivacious hystrionic* по Теодору Миллону) истерического РЛ в отличие от гистрионных личностей, существование которых посвящено успеху в обществе, жизненным кредо становится прожигание жизни. Наряду с прожигателями жизни среди гипертимных истериков выделяется группа инфантильных гиперактивных «угодников» (*applausing hystrionic*). Это конформисты, всячески стремящиеся потакать желаниям окружающих, ублажить, доставить удовольствие. Они до старости как в семье, так и на работе охотно выполняют роль «мальчиков на побегушках», гордятся тем, что востребованы, что сослуживцы и начальство нуждаются в их услугах.

Истеро-мазохисты (мазохисты-собственники — *the possessive masochist* по Теодору Миллону, 1996 г.[1]) в поведенческом плане обнаруживают известное сходство с гиперактивными угодниками. Однако основным мотивом заботы об окружающих, достигающей у истерических личностей с мазохистической акцентуацией уровня самопожертвования, являются собственнические установки. Они проникают во все сферы жизни своих подопечных (чаще всего ближайших родственников). Истеро-мазохисты обезоруживают братьев, сестер, детей, супругов, а иногда друзей или сослуживцев глубиной проникновения

[1] Автор рассматривает этот вариант патохарактерологических аномалий в рамках мазохистического РЛ.

...нужды и заботы, неизменной поддержки, бескорыстным служением, создавая впечатление незаменимых помощников, готовых в любой момент оказать необходимую услугу. При этом они используют любые возможности установить контроль над жизнью своих подопечных: с одной стороны, дать им почувствовать зависимость, неспособность функционировать самостоятельно — без советов, помощи и поддержки, а с другой — подчеркнуть, что они (учитывая жертвы, принесенные ради их блага — отказ от карьеры, устройства личной жизни и др.) — вечные должники, а следовательно, несут груз моральных обязательств.

Неискренние (лицемерные) истерики (*the disingenuous histrionics* по Теодору Миллону, 1968 г.) эгоцентричны, склонны к притворству, расчету, а порой и к предательству; требуя внимания со стороны ближайших родственников, проявляют при этом минимальные привязанности и ответные чувства.

Группа псевдологов обозначается в литературе множеством синонимических терминов (патологические лгуны, *die pathologische lüge* по A. Delbruck и П.Б. Ганнушкину, лгуны и обманщики по Эмилю Крепелину, мифоманы по Дюпре; подобное расстройство также называют фантастической псевдологией, С.С. Корсаков). Отсутствие четких границ между продукцией собственного воображения и действительностью определяет основные свойства этого типа истерического РЛ. Реальный мир для субъекта с подобной психикой приобретает своеобразные, причудливые очертания; объективный критерий для него утрачен, что часто дает повод окружающим обвинить его в лучшем случае во лжи и притворстве. Так же превратно псевдолог воспринимает и процессы в собственном организме и собственной психике. Одни переживания совершенно ускользают от его внимания, а другие, напротив, оцениваются чрезвычайно тонко. Из-за яркости одних образов и представлений и бледности других они сплошь и рядом не видят разницы между фантазией и действительностью, между происшедшим наяву и виденным во сне или, вернее говоря, не в состоянии это сделать. Псевдологи лгут с юных лет, иногда без всякого повода и смысла. Некоторые настолько вживаются в созданные их воображением ситуации, что сами в них верят. Одни с упоением могут рассказывать о путешествии в глухую тайгу в составе геологической экспедиции, в которой они никогда не участвовали; другие, не имея медицинского образования, описывают будто бы произведенные ими сложные хирургические операции. Фантазии иногда превращаются в самооговор с признаниями в вымышленных преступлениях. Декомпенсации, обычно достаточно частые, наступают либо уже в школьные годы, либо несколько позднее, с переходом к самостоятельной деятельности. Они крайне несерьезно относятся к порученному делу, не способны к систематическому труду, вместо реальных проблем заняты фантастическими вымыслами. При этом они проявляют активность в стремлении воплотить в жизнь свои замыслы. Далеко не всегда это невинная ложь. Чаще они преследуют определенные корыстные цели, что приводит к столкновению с законом. Такие кардинальные черты, как склонность к патологическому фантазированию и вера в реальность созданных в воображении ситуаций (хлестаковщина), определяют социальное значение псевдологов, из числа которых происходят мелкие мошенники, прорицатели, вымогатели, брачные аферисты.

Истеро-ипохондрики (конверсионная истерия) — личности эмоционально-лабильные, с неустойчивостью телесного самосознания, склонностью не только к манифестации тревожно-фобических расстройств (панические атаки, генерализованное тревожное расстройство), но и к замещению эмоциональных реакций (тревога, страх, гнев и др.) конверсионными расстройствами (спазмы, ощущение удушья при волнении, *globus hystericus*, тошнота, рвота, афония, тремор, дизестезии, имитирующие топографически ограниченные нарушения чувствительности, — онемение рук и ног по типу «перчаток» и «носков»).

Жажда привлечь внимание окружающих и вызвать желаемую для себя реакцию (восхищение, сочувствие, заботу и др.)

[illegible] экстравагантность, при-
чески, экспрессивность, утрированная вы-
разительность движений, отражающие
стремление подчеркнуть свою красоту
и достоинства фигуры, нередко совмеща-
ются с соматоформными и вегетативными
расстройствами, а также с истероалгиями,
телесными фантазиями и органоневро-
[illegible] отношениями, цель которых
заключается в попытке драматизировать
ситуацию, имитировать заимствованные
из сферы воображаемых представлений
о той или иной соматической патологии фи-
зические проявления недомогания.

Фанатики чувств. Большинству исте-
ричных личностей свойственны склонность
к эротизации межличностных связей,
псевдогиперсексуальность, влюбчивость,
многочисленные, но чаще непродолжи-
тельные романы с бурными проявлениями
чувств и быстрым охлаждением, тем не ме-
нее фанатиков чувств отличают другие
особенности. Как показали исследования,
у них могут формироваться стойкие экста-
тические привязанности по типу кататим-
ных образований, сопряженных с поиском
«бессмертной» любви, идеальных отноше-
ний. Часть из них одержима служением
объекту привязанности. В случае разрыва
любовных отношений у истерических лич-
ностей, акцентуированных по типу фана-
тиков чувств, возможно формирование
патологической реакции — истерической
депрессии с доминированием овладевае-
щих представлений (образные, мучитель-
ные воспоминания об объекте любви и свя-
занных с ним сценах и событиях).

Отдельного рассмотрения требуют те
из них, которых относятся к числу погра-
ничных эротоманов, или сталкеров[1], —
влюбленных истеричек», преследующих
предмет обожания. В качестве жертв
преследования выступают не только из-
вестные актеры, певцы или спортсмены,
но и лица, с которыми сталкера связывают
не воображаемые, а реальные любовные
отношения.

Диссоциативное расстройство идентичности (расстройство множественной личности). В популяционных выборках частота диссоциативного расстройства идентичности варьирует от 0 до 2,3% и в среднем составляет 1,1%, в государственных больницах среднее значение этого показателя повышается до 7,8% (при разбросе от 3,6 до 11,9%). Для амбулаторных и госпитализированных пациентов средние показатели распространенности составляют соответственно 2,5 и 3,5%. Соотношение мужчин и женщин — 1:5; средний возраст на момент установления диагноза — 28,5 лет.

Расстройство множественной личности — хроническое диссоциативное расстройство (от лат. *dissociatio* — разделение, разъединение). В пределах этого расстройства 2 или более обособленных личностных состояния функционируют раздельно. В структуре множественной личности каждый из двойников имеет собственную историю и наделяется даже собственной фамилией, профессией, возрастом, стилем жизни и поведения (голос, акцент и др.). В действительности каждая отдельно взятая личность-двойник не представляет собой самостоятельной персоны, все они образуют целостную, но фрагментарно раздробленную личность пациента.

Прогноз при истерическом РЛ в целом нельзя считать неблагоприятным. В зрелом возрасте при хороших социальных условиях и трудовой занятости в большинстве случаев возможна длительная и стойкая компенсация.

Наиболее полно процессы компенсации протекают при истерическом РЛ с преобладанием конверсионных расстройств и склонности к вегетативным и истерическим пароксизмам. Однако при таких вариантах более вероятен риск декомпенсации в инволюционном возрасте,

[1] Термин «сталкерство» (от англ. *stalking* — ловчий, охотник, упорный преследователь) первоначально использовали в средствах массовой информации для определения притязаний к известным людям. Однако на протяжении последнего 10-летия сталкерство стало предметом серьезных юридических, социальных и медицинских исследований.

что нередко связано с ухудшением соматического состояния (гипертензия, ИБС, гинекологические и другие заболевания) и менопаузой. В клинической картине доминируют проявления эмоциональной неустойчивости, бурные истерические реакции и пароксизмы, а в более тяжелых случаях формируются признаки инволюционной истерии.

Нарциссическое расстройство личности

Данное расстройство в МКБ-10 не выделено, кодировать его можно в остаточной категории F60.8 — «Другое расстройство личности». Распространенность в населении не превышает 0,4–1% (DSM-IV-TR). Однако в клинических выборках частота его достигает 2–16% (DSM-IV-TR), причем доля мужчин составляет 50–75%. Среди не обращающихся за психиатрической помощью городских жителей России распространенность нарциссического РЛ составляет 1,4%.

Термин «нарциссическое расстройство личности» принадлежит Хайнцу Кохуту.

Основные черты этого РЛ отражены в диагностических критериях DSM-IV-TR и включают грандиозное высокомерие, всепоглощающее стремление к власти, самонадеянность, надменность; охваченность фантазиями о неограниченном успехе, красоте или идеальной любви; уверенность в собственной уникальности, которая дается лишь особо одаренным или высокопоставленным особам; потребность в чрезмерном восхищении; сознание собственной избранности; позиция эксплуататора в межличностных отношениях; неспособность к состраданию, пониманию чувств и потребностей окружающих; вызывающее поведение.

Для нарциссов характерна зависть к достижениям других, непереносимость критики — любые замечания, идущие вразрез с представлениями о собственной грандиозности, воспринимаются как угроза личности.

Среди вариантов нарциссического РЛ выделяют нарциссов с комплексом Наполеона, Нобелевской премии, а также амурных нарциссов с комплексом Дон-Жуана.

Ананкастное (обсессивно-компульсивное) расстройство личности

Код по МКБ-10 — F60.5. Это расстройство анального характера по Фрейду. По данным DSM-IV-TR, РЛ этого типа встречается у 1% населения, а среди пациентов, обращающихся за психиатрической помощью, — у 3–10%. J.L. Eisen с соавт. утверждают, что показатель распространенности РЛ этого типа в населении составляет 1–2%. Сопоставимые данные приводят А.А. Чуркин и соавт. — развернутые проявления обсессивно-компульсивного РЛ при активном обследовании обнаруживают у 3%, а умеренные — у 4,2% городских жителей РФ.

Ананкастов отличают чрезмерная осторожность и склонность к сомнениям, отсутствие внутренней уверенности в истинности чувств и правильности своих суждений и поступков, в оценке людей, нерешительность в выборе линии поведения. Согласно психологической концепции Пьера Жане, все эти свойства — результат снижения напряжения психической деятельности с чувством неполноты, незаконченности большинства мыслительных операций.

Среди других свойственных ананкастам характеристик выделяются следующие дименсии:

- озабоченность деталями (организацией, правилами, графиками) в ущерб общему плану и прогнозу перспектив деятельности;
- перфекционизм;
- приверженность социальным условностям;
- консерватизм в вопросах морали и этики;
- ригидность, авторитаризм, упрямство;
- сопротивление новым начинаниям, приверженность авторитетам;
- отказ делегировать свои полномочия и функциональные обязанности другим и нетерпимость к невыполнению собственных указаний;
- бережливость (скупость), неспособность избавиться от старых ненужных вещей;
- неспособность к релаксации, избегание развлечений;

- ограниченность в выражении эмоций (слова нужны не для сопереживания, а для сокрытия чувств).

Формирование обсессивно-компульсивного (ананкастного) РЛ происходит уже в детском и юношеском возрасте.

Постоянное сознание недостаточной полноты и естественности различных проявлений психической деятельности и вытекающие отсюда сомнения в их правомерности при ананкастном РЛ компенсируются чрезвычайной аккуратностью, скрупулезностью и чрезмерной добросовестностью. Их отличительная черта заключается в высокой требовательности к себе и другим, направленной на безукоризненное выполнение любого дела. Такая взыскательность, обозначаемая как перфекционизм, предполагает стремление к совершенству, педантичность, точность, приверженность порядку[1] — «есть место для всего и все должно быть на своем месте».

В большинстве своем это люди, лишенные творческой жилки, воображения, но вместе с тем деятельные и энергичные. При хорошей работоспособности они остаются всего лишь исполнителями, не обнаруживая высокого профессионального роста. Как правило, их деятельность направлена на достижение максимальных успехов в сфере материального благополучия. Они хорошо знакомы с реальной, бытовой стороной жизни, много внимания уделяют хозяйственным заботам, тщательно рассчитывают бюджет; в построении интерперсональных отношений они сугубо прагматичны, стараются не упустить своей выгоды, расчетливы даже в мелочах.

Вследствие ригидности мышления ананкасты привержены авторитетам, сопротивляются всем новым начинаниям. Их мелочное следование раз и навсегда заведенному порядку, неспособность отступить даже от устаревших правил и инструкций отталкивает от них окружающих, создает репутацию курьезных педантов, неспособных увидеть за деревьями лес, усвоить изменчивый темп современного мира. Стремясь разрешить тревожащие их сомнения, они необыкновенно назойливы, занудливы, не считаясь со временем и желанием других, обращаются с одним и тем же вопросом, настойчиво требуют, чтобы им до мельчайших деталей все разъяснили.

Патологическая динамика происходит в форме патохарактерологического или невротического развития, при этом РЛ наблюдается обычно после 50 лет. При усугублении личностных свойств нарастает тревожность, реализующаяся стремлением к стабильности, избеганию непривычных, непредвиденных ситуаций. На первый план выступают чрезмерная бережливость, строгий контроль расходов. Обнаруживаемая и ранее склонность экономить приобретает черты патологической скупости, сочетающиеся с душевной черствостью и эгоизмом. В ряде случаев склонность к накопительству, неспособность избавиться от старых ненужных вещей (накопительная ориентация по Эриху Фромму, 1947 г.) сопровождается ритуалами хординга[2], плюшкинского скопидомства (хранение всевозможной рухляди).

Тревожное (уклоняющееся, избегающее) расстройство личности

Код по МКБ-10 — F.60.6 (*avoidant personality* по Теодору Миллону, психастения по Пьеру Жане, тревожно-мнительный характер по С.А. Суханову, психастенический характер по П.Б. Ганнушкину).

По оценкам эпидемиологических исследований J. Coid с соавт. и J. Samuels с соавт., распространенность избегающего РЛ в населении составляет соответственно 0,8% и 1,8%.

---

[1] Многомерная шкала перфекционизма (MPS-F, от англ. *Multidimensional Perfectionism Scale*, Frost R. с соавт., 1990 г.) включает следующие параметры: личные, чрезмерно высокие, стандарты, озабоченность ошибками, сомнения в собственных действиях; родительские ожидания и родительская критика, предъявляющие высокие требования и чрезмерно критикующие родители; организованность — значимость порядка, скрупулезность в сфере деятельности.

[2] Англоязычный термин «hoarding» — накопительство, бессмысленное собирательство, хранение ненужных вещей.

Среди не обращающихся за специализированной помощью городских жителей РФ распространенность тревожного РЛ составляет 2,2% у мужчин и 1,1% у женщин.

С детства в основе темперамента тревожных лежит избегание вредностей. Они пугливы, воспринимают окружающее как источник угрозы, не могут оставаться в одиночестве, боятся темноты, животных, транспорта, слывут домашними детьми. Предпочитают общение с младшими по возрасту, с ними чувствуют себя увереннее, спокойнее. В школьном коллективе им неуютно, они держатся в стороне, избегают драк и шумных игр, пасуют перед более смелыми ребятами, служат объектом их насмешек. Нередко в этот период появляются симптомокомплексы, соответствующие картине социофобии (коморбидность тревожного РЛ и социофобии варьирует, по данным разных авторов, в пределах 17–90%).

Классическое описание тревожно-мнительного характера, сопоставимого по некоторым параметрам (тревожность, акцентуация на интерперсональных отношениях и др.) с избегающим РЛ, принадлежит С.А. Суханову[1]. К основным его чертам относятся робость (подчас они настолько боязливы, что страшатся поступать по собственному усмотрению, и поэтому могут проявить нерешительность в практической жизни), застенчивость, брезгливость, нерешительность, совестливость, гиперчувствительность в сфере межличностных отношений, стремление к соответствию высоким моральным, нравственным стандартам. Если ананкасты мучают других, то тревожные страдают сами.

Гиперреактивность в отношении чувств и поступков окружающих сочетается у них со склонностью к гиперопеке. Такие чрезмерно заботливые родители, самоотверженные бабушки и дедушки всячески ограждают своих потомков от любого риска и опасности: не разрешают переходить улицу в местах с оживленным движением, контролируют время их возвращения домой, подготовку к занятиям, стараются предупредить простуду, переутомление.

Склонность к сомнениям проявляется у тревожных (в отличие от ананкастов) прежде всего неуверенностью в себе. Как правило, это обстоятельные, добросовестные, с развитым чувством долга, трудолюбивые люди; в делах у них всегда порядок, они предусматривают каждую деталь, не упускают никакой мелочи и больше сомневаются в себе, чем в других.

Обычно лица с тревожным (избегающим) характером (при отсутствии резко выраженных аномалий) хорошо компенсируются.

В динамике тревожного (избегающего) РЛ возможны ремиссии с достаточно высокой адаптацией, сопровождаемые редукцией фобий и других симптомоподобных (т.е. близких к психопатологическим феноменам по оси I) расстройств, а также социального избегания. Однако в некоторых случаях траектория развития тревожного РЛ обнаруживает негативные тенденции, завершающиеся сенситивным развитием.

У тревожных личностей с годами возможно некоторое смещение характерологических черт. При этом вместо свойственных им в юности мягкости, доброты, сенситивности и тревожности на первый план выступают предпочтительные для ананкастов формальность в отношениях с людьми, ригидность и педантизм. Однако не исключен и иной, полярный по отношению к приведенному выше, личностный сдвиг с выявлением астенической акцентуации. В этих случаях нередко формируется коморбидность с ипохондрическими расстройствами с боязливым самонаблюдением, фиксацией на телесных ощущениях, органоневротическими расстройствами (кардионевроз, синдром гипервентиляции, раздраженной кишки и др.), озабоченностью своим здоровьем, усилением тревоги и социального избегания. Лица с тревожно-мнительным

[1] Сходная характеристика этого круга характерологических аномалий представлена в статье П.Б. Ганнушкина «Психастенический характер (к учению о патологических характерах)», выпущенной в 1907 г.

характером могут обнаруживать конфликт к депрессивным расстройствам. При этом конституциональная склонность к страхам и аксиозным реакциям при нарастании дифференцированными симптомокомплексами (по мнению по P. Tyrer, E. Vieta et al.) приобретает форму тревожных руминаций.

Зависимое расстройство личности

Код по МКБ-10 — F60.7. В рандомизированных эпидемиологических выборках, изученных зарубежными авторами, частота этого РЛ варьирует от 0,1 до 6,7%. Отечественные исследователи приводят усредненный показатель — 3,5% среди городских жителей РФ, не обращающихся за специализированной помощью.

Диагностические критерии зависимого РЛ в официальных классификациях включают следующие характеристики:

- склонность возлагать на других ответственность за большую часть принимаемых решений;
- подчинение своих нужд интересам патрона или опекуна даже при понимании того, что их указания ошибочны;
- трудности в выражении собственных взглядов и проявлении несогласия со «значимыми другими» из-за страха быть покинутыми;
- уязвимость к малейшим изменениям в межличностных отношениях, опасения остаться без поддержки в случае разрыва с покровителем из-за представления о собственной беспомощности, некомпетентности, неспособности к самостоятельной жизни;
- затруднения в принятии решений без совета и убеждений других лиц, боязнь начать какое-то дело самостоятельно.

Страшась ответственности и необходимости проявлять инициативу, они обычно довольствуются второстепенными ролями как в семье, где находятся на положении старших детей, так и на работе. При этом в качестве опекунов и наставников обычно выступают родители, супруги, лица, занимающие более высокое служебное положение. Как подчеркивает Б.В. Шостакович (автор идентифицирует зависимое РЛ с астеническом психоз[illegible] янное сознание неспособно[illegible] тельной жизни порождает чувств[illegible] помощности, потребность в руково[illegible] Подчиняясь воле других, они [illegible] себя защищенными, поскольк[illegible] в системе, предоставляющей им [illegible] безопасности.

При оценке закономерностей фор[illegible] рования и проявлений зависимо[illegible] с клинических позиций, природа [illegible] расстройства представляется н[illegible] значной. Многие исследователи от[illegible] деляют зависимость как приобрет[illegible] свойство, в частности (в контексте [illegible] цитарности процессуального происхож[illegible] ния) как проявление нажитой психопати[illegible] с чертами пассивности, подчиняемост[illegible] беспомощности, непереносимости изл[illegible] ших перемен, несущих с собой усиле[illegible] ответственности или необходимость пр[illegible] явления инициативы.

Зависимое РЛ определяется особым т[illegible] пом реактивной лабильности, ключевы[illegible] переживанием при котором становится изменение структуры взаимоотношени[illegible] с опекуном или перемена служебной (семейной) ситуации, требующая активност[illegible] и инициативы. При необходимости принятия самостоятельных решений могут возникать кратковременные тревожные реакции с ощущением беспомощности собственной несостоятельности. В более тяжелых ситуациях (разрыв с супругом, болезнь опекающего родственника) возможны реакции ухода из действительности (реакции отказа по П.Б. Ганнушкину). Более тяжелый тип психогений, формируемый чаще всего на почве нажитых психопатических изменений, — реакции капитуляции.

Депрессивное расстройство личности

В МКБ-10 код для данного расстройства не выделен (расстройство можно кодировать в остаточной категории F60.8 «Другие расстройство личности»).

Это люди с «депрессивным темпераментом» (Эмиль Крепелин), «мрачные» (Kahn E.) или конституционально-депрессивные (Ганнушкин П.Б.) лица. Ра[illegible]

распространенность данного типа РЛ среди несовершеннолетних составляет 11,2%, а в возрастной группе от 30 до 60 лет — 8,9%. Частота депрессивного РЛ среди контингента амбулаторной психиатрической практики равна 22%.

Проявления депрессивного РЛ берут начало в раннем пубертате. По патохарактерологической структуре такие люди — прирожденные («генуинные») пессимисты, вечно угрюмые, недовольные, малоразговорчивые, склонные к преувеличению трудностей. Картина мира для них, как указывает П.Б. Ганнушкин, как будто покрыта траурным флером; будущее они воспринимают в темных тонах, прошлое же доставляет только угрызения совести.

На первом плане депрессивный строй мышления. В соответствии с концепцией когнитивной уязвимости в качестве базисных когнитивных свойств депрессивной личности выступают дисфункциональные убеждения. В пределах таких схем реализуется «идиосинкратическое» отношение пациента к самому себе, своему будущему и своему текущему опыту (окружающий мир предъявляет к нему непомерные требования). Убеждения в собственной некомпетентности, несостоятельности, ущербности, бесперспективности (впереди лишь череда тяжелых испытаний и страданий), невозможности быть любимым приобретают свойства устойчивой личностной характеристики. Наряду с этим выступает склонность к рефлексии, восприятию всего окружающего в мрачном свете, чувство вины, угрызения совести, уныние, безрадостность, подавленность при отсутствии чувства удовольствия. Доминирует заниженная самооценка, сознание собственной малоценности, беспомощности, неадекватности, зависимости от чужой поддержки. Характерны чрезмерная серьезность, исключающая чувство юмора, фиксация на отрицательных сторонах жизни, склонность к тревоге и беспокойству.

Возможно образование наряду с конституционально обусловленными и нажитых патохарактерологических структур, сопоставимых с депрессивным РЛ (нажитое депрессивное РЛ). Переакцентуация личностных свойств в этих случаях, как правило, связана с психотравмирующими событиями — чрезвычайными ситуациями (военные действия, техногенные катастрофы, теракты) — и реализуется в рамках депрессивного развития.

Формированию стойких, сохраняющихся на протяжении жизни изменений настроения могут способствовать острые стрессогенные воздействия — тяжелые удары судьбы (гибель детей, супруга, родителей). В этих случаях формирование депрессивного мировоззрения, сопровождаемого коренным изменением всего характерологического строя, происходит у лиц, для которых погибший родственник был объектом сверхценной привязанности. Манифестирующие вслед за трагическим событием аффективные расстройства, сопряженные с кататимными комплексами, с течением времени персонифицируются, приобретают свойства депрессивного развития — нажитой дистимии.

Гипертимическое расстройство личности

В МКБ-10 в отдельную рубрику расстройство не выделено (можно использовать код F60.8 «Другое расстройство личности»). Согласно материалам ряда авторов, полученных с использованием опросника TEMPS-A[1], распространенность гипертимического РЛ в населении варьирует в диапазоне 1,2–5,4%.

Эмиль Крепелин рассматривает личностный профиль «конституционально возбужденных»[2] как сопоставимый с гипертимией (беззаботное настроение, высокое самомнение, заносчивость,

---

1 TEMPSA-A (от англ. Temperament Evaluationof the Memphis, Pisa, Parisand San Diego Autoquestionnaire) — психометрический опросник для выявления РЛ аффективного круга; предложен рабочей группой под руководством H.S. Akiskal (Akiskal H.S., Akiskal K.K., 2005 г.).

2 В том же контексте используют синонимические определения — «гипоманиакальные психопаты» (Юдин Т.И., 1926), «гипертимики» (Гуревич М.О., 1949).

[illegible]

[illegible]

Кроме [illegible] [illegible] [illegible]

психиатрического обследования стремятся скрыть или преуменьшить социально-неодобряемые черты своей личности, используя в качестве психологической защиты различные варианты ролевого поведения. Во избежание ошибочной оценки в процессе диагностики РЛ особую значимость приобретает дополнительная информация — объективные сведения со слов родственников и сослуживцев, относящиеся к анамнезу, социальному, служебному и семейному статусу (темперамент, проявления реактивной лабильности, структура интерперсональных отношений). При верификации как диагноза, так и типа РЛ наряду с оценкой в статике необходимо учитывать клиническую характеристику состояний, определяющих динамику (реакции, фазы, развития), поскольку модус патологического реагирования аномальной личности соотносится с ее структурой.

Большое значение имеет психологическое обследование (чаще всего с помощью стандартизованных психометрических шкал). Вместе с тем необходимо учитывать, что формализованное изучение таких сложных объектов с неоднозначными патологическими реакциями и поведением, как РЛ, имеет свои ограничения. Полученные на этой основе данные не могут отражать феномен во всей его полноте, наблюдаемой в реальной жизни.

Распознавание РЛ — сложный процесс, требующий многомерной оценки. Определяющее значение имеют изложенные выше клинические характеристики статики и динамики. Важная роль отводится анализу возрастных, социальных и других факторов, позволяющему определить форму и объем необходимой помощи. Особого внимания, в частности, заслуживает тот факт, что аномальные личности попадают в поле зрения психиатра обычно в связи с внезапными декомпенсациями, резкими девиациями поведения, реакциями, достигающими уровня психопатологических расстройств, требующих в части случаев неотложного медицинского вмешательства.

Отграничение РЛ от прогредиентных эндогенных и органических заболеваний, невротических расстройств и постпроцессуальных резидуальных состояний нередко представляет серьезные затруднения. Так, остро возникшие патохарактерологические проявления обычно свидетельствуют против предположения о РЛ, при которых формирование аномального склада личности происходит постепенно, годами. Не характерна и значительная изменчивость клинической картины, не связанная с психогенными воздействиями и сопровождающаяся расширением клинических проявлений с возникновением все новых симптомов, падением психической продуктивности и работоспособности, длительной социальной дезадаптацией. Надежной опорой для отклонения диагноза РЛ служат даже рудиментарные проявления эндогенного психоза или признаки постпроцессуального дефекта личности.

При разграничении с органически и соматически обусловленным поражением ЦНС исключение диагноза РЛ (обычно приходится различать аномалии эмоционально-неустойчивого и истерического круга) основывается на наличии в клинической картине признаков психоорганического синдрома, пароксизмально возникающих психосенсорных расстройств, явлений помраченного сознания. Определенное значение для диагностики органического церебрального процесса имеет выявление отчетливых очаговых неврологических симптомов и ликворной гипертензии.

При выраженных признаках импульсивности, возбудимости, склонности к дисфориям разрядам необходимо исключить эпилепсию. Решающее значение для отклонения диагноза РЛ имеют эпилептические пароксизмы и характерные изменения личности (тугоподвижность, замедленность всех психических процессов, склонность к застреванию на деталях, обстоятельность, неспособность выделить главное, вязкость аффекта в сочетании с эксплозивностью, утрированная ханжеская слащавость — с брутальностью).

Обсессивно-фобическая симптоматика при РЛ (в отличие от невротических расстройств) эгосинтонна, не нарушает строй жизни и носит изолированный характер.

При разграничении РЛ и шизофрении признаками, определяющими эндогенную природу страдания, считаются симптомы первого ранга (Schneider K., 1957): вербальный галлюциноз, стойкий систематизированный («первичный») бред и расстройства мышления (ощущение пустоты в голове, шперрунги, изплывы мыслей). Принципиальное значение имеет выявление негативных расстройств (шизофренический дефект), признаков когнитивного дефицита и социальной дезадаптации.

Клинические рекомендации

Сложившееся за последние десятилетия представление о РЛ как о клиническом образовании, имеющем собственный, сопоставимый по ряду параметров с «действительными» болезнями, стереотип развития (динамика с выявлением психопатологических расстройств и квазипсихозов), определяет правомерность лечения РЛ с применением моделей терапии, используемых для купирования психопатологических расстройств, выделяемых по оси I МКБ-10.

Терапия расстройств, связанных с характерологическими девиациями, требует четкой дифференциации. В одних случаях необходимо лишь симптоматическое лечебное воздействие, устраняющее препятствия на пути естественных процессов компенсации, в других — курсовая терапия. При некоторых конституциональных аномалиях, особенно при РЛ, включающих явления психопатологического диатеза (пограничное РЛ и др.), потребность в корригирующем (преимущественно психотерапевтическом) воздействии сохраняется на протяжении всей жизни.

Особую значимость при лечении РЛ приобретает уровень приверженности терапии (англ. adherence — готовность к сотрудничеству и достаточно продолжительному терапевтическому альянсу с врачом), поскольку при расстройствах психопатического регистра особенно велика опасность несоблюдения режима терапии. P. Tyrer и A.W. Bateman, дифференцируя страдающих РЛ на сопр[illegible] и приверженных лечени[illegible] на шизоидных и параноидальны[illegible] стей, среди которых лишь один из [illegible] соглашается на медикаментозную тера[illegible]

Пациенты с параноидным (паран[illegible]ным) РЛ с недоверием относят[illegible] фармакотерапии, требуют длите[illegible] и детальных разъяснений по [illegible] изведенных назначений, принимам[illegible] моць лишь у ограниченного числа [illegible] к которым питают уважение и довери[illegible]

Наиболее существенен фактор [illegible] верженности терапии у личностей [illegible] ничных, гистрионных и диссоциал[illegible] Данные J. Soler с соавт. свидетельст[illegible] о том, что доля прервавших прием анти[illegible] сихотических средств при фармакотера[illegible] пии пограничного РЛ варьирует в пре[illegible] лах 50–88%, что связано с хаотическим нестабильным стилем жизни этих паци[illegible] ентов. Гистрионные личности непосто[illegible] янны в своей приверженности лечени[illegible] и нередко обнаруживают склонность к избыточному использованию медицин[illegible] ских ресурсов в связи со склонностью к драматизации жалоб, сопровождаемой демонстрацией конверсионных симпто[illegible] мокомплексов. При диссоциальном РЛ нарушения схемы лечения регистрируют в 80% случаев. По данным судебно-психиатрической практики, такие больные, даже находясь на принудительном лечении, крайне негативно относятся к психофармакотерапии, изыскивая изощренные методы обмана врачей и персонала с тем, чтобы избежать приема медикаментов.

Среди причин нарушения регламента или прекращения терапии первое место занимает отсутствие сознания болезненности психических нарушений. Среди других причин следует отметить побочные эффекты применяемых препаратов и другие нежелательные явления.

В многочисленных исследованиях отмечена эффективность психотерапии РЛ, а также социально-средовых и педагогических воздействий, гармонизирующих поведение и способствующих достижению стабильной адаптации, поскольку дезадаптирующие проявления конституциональных аномалий вос[illegible]

персистирующий характер, для психотерапии РЛ применима модель лечения хронических психических и соматических заболеваний, имеющая целью не элиминацию, а редукцию симптомов с повышением уровня функционирования.

На протяжении последних десятилетий, однако, все более расширяется альтернативное направление в лечении РЛ — психофармакотерапия. Согласно результатам исследований последних лет, 50% всех расстройств личности и 90% пациентов с таким диагнозом, находящихся на стационарном лечении, нуждаются в медикаментозной терапии.

При учете приведенных выше данных актуальной представляется разработка такой модели психофармакологических эффектов, реализуемых в психопатологическом пространстве РЛ, которая удовлетворяет критериям клинической практики. В соответствии с представленной рабочей гипотезой, воздействие психотропных средств на проявления РЛ реализуется опосредованно — с помощью коннекторов (от англ. *connector* — соединитель). В качестве таких коннекторов, а следовательно, и точки приложения психотропных средств (симптомов-мишеней), выступают психопатологические образования, формируемые в рамках динамики РЛ.

Приведенная гипотеза может быть рассмотрена с позиций гибридной модели РЛ, в рамках которой наряду со стойкими конституционально обусловленными дименсиями, адекватными понятию «темперамент», выделяют более лабильные симптомокомплексы — проявления патологической динамики РЛ (самоповреждения, избегание межличностных контактов, достигающее уровня социофобии, и др.), сопоставимые с расстройствами, выделяемыми в DSM по оси I.

Эти симптомокомплексы, как уже упоминалось, могут быть представлены в качестве коннекторов (медиаторов), трансформирующих медикаментозное воздействие в психопатологическом пространстве РЛ.

Разработанную модель можно обозначить как психопатологическую; она базируется на концепции патогенетической взаимосвязи между патохарактерологическими и формируемыми на их базе психопатологическими проявлениями.

Соответственно, стратегия терапии в рамках психопатологической модели,

---

С.В. Абрамов и Д.А. Малкин (2008 г.), выступившие в поддержку изложенной выше гипотезы и основанной на ее основе модели психофармакотерапии, в качестве мишеней психофармакотерапии РЛ рассматривают дисфорию, купируемую традиционными антипсихотиками (хлорпромазин, левомепромазин и др.), истероформные, а также диссомнические расстройства, служащие показанием для применения транквилизаторов. Следует подчеркнуть, что информация о психофармакотерапии РЛ не ограничивается цитированной выше публикацией — данные, относимые к ориентированной на симптомы психофармакотерапии расстройств этого круга, представлены в целом ряде публикаций. В частности, по наблюдениям S.C. Herpertz с соавт. (2007 г.), лечение РЛ в значительной части случаев направлено на купирование коморбидных конституциональным аномалиям (нарциссический, истерический, зависимый типы) депрессивных и тревожных состояний. K.R. Silk (2010) включает в круг мишеней (подверженных обратному развитию при воздействии традиционных и атипичных антипсихотиков) симптомов при терапии пилотипического и пограничного РЛ паранойяльные образования, самоповреждения, генерализованную тревогу, явления деперсонализации, а также транзиторные психотические состояния. Сходную позицию занимает Д.В. Романов (2010 г.): среди целевых симптомов психофармакотерапии РЛ автор рассматривает аффективные, тревожные, невротические и психотические расстройства. В систематическом обзоре K. Lieb с соавт. (2010 г.), обобщающем результаты психофармакотерапии пограничного РЛ, представленные в 27 исследованиях, в качестве основного средства воздействия выступают купирование специфических (*[illegible]*) симптомов, целевых для воздействия психотропных средств определенных психофармакологических классов. Та же позиция представлена в исследовании V. Perez-Sola (2011 г.), рассматривающего симптомы-мишени при применении галоперидола — состояния возбуждения, тревоги и ярости, дезинтеграции, деперсонализации, дезорганизованных форм (флупентиксол в форме деканоата) и [illegible] (дисфории, агрессивности, [illegible]) и др. — тревогу с аффективной [illegible], нарушения сна [illegible]. Наилучшие результаты при купировании [illegible] получены при применении трициклических производных (амитриптилин и [illegible]).

предполагающей выбор симптомов-мишеней для воздействия психотропных средств по оси I, представляется аргументированной в тех случаях, когда коморбидные психические расстройства являются производными РЛ. Если воспользоваться терминологией M.J. Gitlin, то по отношению к психопатологическим симптомокомплексам оси I РЛ выступают как «реминисцентная конституция» (*reminiscent constitution*), т.е. отражение врожденных аномальных свойств личности.

Трансформация патохарактерологических образований в психопатологические реализуется либо по механизму «отщепления» от личностных комплексов (выступающих в рамках акцентуаций) позитивных клинических образований (конверсионная симптоматика, соматоформные расстройства, мизофобия, социофобия, навязчивости повторного контроля), либо по механизму амплификации. Механизм амплификации реализуется несколькими путями:

- усиление конституционально свойственных кататимных комплексов, приобретающих свойства патологического аффекта, что на поведенческом уровне выражается импульсивными актами, агрессией, а на соматическом — психосоматическими расстройствами (эмоциогенная стенокардия, инфаркт миокарда);
- преобразование явлений аффективного дисбаланса в биполярные фазы, а конституциональной гипотимии — в дистимию;
- парциальная нивелировка личностных свойств, приобретающих характер дефицитарных симптомокомплексов (акцентуации типа зависимых, дефицитарных шизоидов).

В соответствии с психопатологической концепцией психофармакологическое воздействие сопровождается не только обратным развитием вторичных (по отношению к РЛ) позитивных психопатологических расстройств, но одновременно способствует «смягчению» поведенческих реакций или даже значительной редукции лежащих в их основе кататимных (личностных) комплексов. Клинические эффекты психотропных средств проявляются снижением аффективной лабильности, раздражительности и вспыльчивости; наряду с этим восстанавливают возможности контроля влечений, импульсивных актов, суицидального поведения.

Терапевтическая стратегия помимо выбора необходимого медикаментозного воздействия, способ применения психотропных средств и их дозы, место проведения терапии) учитывает уровень функциональных нарушений и характеристику коморбидной (по оси I) психопатологической симптоматики. Кроме того, рассматриваются оптимальные сроки начала лечения, целесообразность раннего — на этапе формирования психопатий — применения психотропных средств.

Концепция раннего вмешательства при психозах применима, по мнению Tyrer P., и для расстройств личности. В пользу такой точки зрения свидетельствуют результаты проспективного исследования РЛ, диагностированных в юношеском возрасте и прослеженных на протяжении последующих 11 лет. По данным этого исследования, своевременное клиническое вмешательство (показанное на этапе становления РЛ, т.е. в пубертатном периоде)[1], более эффективно (такое воздействие положительно сказывается на прогнозе и качестве последующей жизни), чем при уже сформировавшейся структуре аномальной личности. Однако при менее радикальном подходе к проблеме целесообразности раннего начала психофармакотерапии оптимизация долгосрочного исхода РЛ рассматривается в аспекте сочетанного медикаментозного, социального и педагогического воздействия.

При лечении РЛ и проявлений их динамики используют лекарственные средства, относящиеся к основным классам психофармакологических препаратов.

Тактика терапии зависит от принадлежности к выделенному в систематике РЛ ряду (прототипические РЛ, РЛ с явлениями психопатологического диатеза).

[1] При этом назначение психотропных средств требует учета официально принятых возрастных ограничений.

а также от частоты экзацербаций и уровня социального функционирования.

При РЛ с явлениями психопатологического диатеза (прежде всего при пограничном и шизотипическом) психофармакотерапия носит интенсивный характер. При часто рецидивирующих транзиторных психотических вспышках и дезадаптивном поведении лечение проводят длительными курсами.

Показаниями к госпитализации чаще всего служат наблюдаемые при пограничном и других РЛ с явлениями психопатологического диатеза транзиторные психозы, недемонстративные суицидальные попытки, аутоагрессивное поведение, нарастающие конфликты либо агрессия в отношении окружающих (Paris J.).

Лечение пограничного, шизотипического и параноидного РЛ, а также некоторых вариантов РЛ избегающего, зависимого и аффективного круга и конституциональных аномалий драматического кластера в периоды декомпенсации (острые психогении, включая шизофренические реакции, истерические психозы, диссоциативные расстройства, бредовые эпизоды и др.), проводят в режиме купирующей терапии, направленной на достижение ремиссии (компенсации) и сопряженной с необходимостью госпитализации[1]. Используемые при этом [illegible] методиками, применяемыми при психофармакотерапии расстройств [illegible] процессуальной природы. Л[illegible] и высокими дозами психотр[illegible] (включая парентеральное [illegible] чаще проводят в стационаре.

Необходимость терапии в у[illegible] ционара может возникнуть при [illegible] альном РЛ, особенно в случаях «двойно[illegible] диагноза» (сочетание РЛ с аддикцией), а также при избегающем, зависимом РЛ и истерическом РЛ с диссоциативными симптомокомплексами.

Показаниями к госпитализации чаще всего служат наблюдаемые при психопатологическом диатезе явления острой декомпенсации, а также состояния с суицидальными тенденциями, либо агрессия в отношении окружающих.

При декомпенсациях пограничного и диссоциального РЛ в случае преобладания психопатологических образований, сопровождаемых расстройствами поведения (возбудимость, эмоциональное напряжение, немотивированные вспышки агрессии с деструктивными и аутодеструктивными тенденциями), предпочтительно использовать антипсихотики — как традиционные (хлорпромазин, галоперидол, перициазин), так и атипичные (клозапин, кветиапин и др.). Эффективное средство, контролирующее агрессивное поведение и суицидальные тенденции у больных пограничным РЛ, — клозапин.

Терапия прототипических РЛ при достаточно высоком уровне социальной адаптации с редкими, связанными со стрессами декомпенсациями не требует длительного применения психотропных средств и не преследует цели полного купирования патохарактерологических симптомокомплексов. Задачи лечения ограничиваются коррекцией формирующихся в рамках динамики РЛ (реакции, фазы), гипертрофирующихся до уровня психопатологических образований патохарактерологических проявлений (корригирующая терапия). Лечение имеет поддерживающий характер, проводится в амбулаторных условиях, а объем

---

[1] Правомерность госпитализации пациентов с РЛ до настоящего времени служит предметом дискуссии. Ряд авторов указывают на ухудшение состояния больных в связи с пребыванием в стационаре. Однако как собственный опыт, так и данные литературы (Барденштейн Л.М., Можгинский Ю.Б., 2000 г.; Gunderson J.G. et al., 2005 г.) свидетельствуют о целесообразности проведения терапии при острых психических нарушениях (сопровождаемых как аутоагрессивным поведением, так и агрессией в отношении окружающих) в рамках динамики РЛ в госпитальных условиях. Период пребывания в больнице должен быть по возможности коротким, но при этом достаточным для проведения интенсивного курса психофармакотерапии, купирования суицидальных тенденций и элиминации психогенных триггеров, спровоцировавших декомпенсацию состояния. При необходимости лечение может быть продолжено в условиях дневного стационара.

некарственных воздействий по набору [illegible] средств (используют атипичные антипсихотики, тимоаналептики последних генераций и транквилизаторы) иных количеству (средние и малые дозы) уступает таковому при РЛ с явлениями психопатологического диатеза.

Выбор схемы терапии зависит от типа РЛ траектории развития (реакции, фазы, экзистенциальные кризы, ремиссии), механизма трансформации патохарактерологических образований и структуры синдрома.

При реакциях в рамках РЛ с явлениями психопатологического диатеза, формирующихся на основе кататимных комплексов (паранойяльные, тревожные, обсессивно-фобические, ипохондрические, истерические), предпочтительно использование антипсихотиков. Как показали исследования, необходимость в таком воздействии чаще возникает при шизотипическом РЛ, когда речь идет о сложных по структуре шизофренических реакциях (психогенно провоцированные эндоформные по психопатологической структуре состояния, манифестирующие по типу истеро- и тревожно-параноидных реакций, а также паранойяльно-ипохондрические, коэнестезиопатические реакции, реакции отказа).

Поскольку введение препаратов с высокой нейролептической активностью может сопровождаться в этих случаях выраженными побочными явлениями, в последнее время наряду с традиционными антипсихотиками широкое применение находят атипичные (рисперидон, оланзапин, кветиапин, амисульприд, клозапин, зипрасидон, арипипразол). Помимо антипсихотиков, облигатных при явлениях декомпенсации шизотипического расстройства, при лечении шизофренических реакций в рамках купирующей терапии используют психотропные средства всех основных психофармакологических классов.

Терапия агрессивного поведения при РЛ одновременно и преследует профилактические цели, и направлена на минимизацию возможных опасных действий в будущем. Психофармакологическую коррекцию реакций, сопровождаемых агрессивным поведением, проводят в два этапа. При явлениях острого психотического возбуждения назначают традиционные антипсихотики (хлорпромазин, левомепромазин, галоперидол) и также клозапин (купирующая терапия). В последующем для курсового лечения используют атипичные антипсихотики.

При РЛ с коморбидными депрессиями, фазовых расстройствах, связанных с аффективным дисбалансом (чаще в динамике пограничного и депрессивного РЛ, а также при депрессиях у шизотипических личностей), в качестве препаратов выбора используют (в тех же дозах, что и при аффективных заболеваниях) трициклические антидепрессанты (ТЦА) и антидепрессанты новых генераций СИОЗС — флувоксамин, пароксетин и др.; обратимые ингибиторы МАО типа А; антидепрессанты двойного действия — дулоксетин, миртазапин, венлафаксин, милнаципран; производное AMAS (агонист мелатонина, антагонист $5HT_2C$-рецепторов серотонина) — агомелатин.

Нормотимики (соли лития) и антиконвульсанты (карбамазепин, ламотриджин) при лечении РЛ рассматриваются в качестве препаратов второго ряда. Эти средства способствуют (преимущественно при пограничном и диссоциальном РЛ) стабилизации настроения, редукции агрессивных и аутоагрессивных тенденций.

В качестве мишеней медикаментозного воздействия при терапии прототипических РЛ выступают психопатологические образования (социофобия при избегающем РЛ; мизофобия, навязчивости повторного контроля, симметрии и ритуалы при РЛ обсессивно-компульсивного круга), формирующиеся в рамках развитий (развития с выявлением обсессий по П.Б. Ганнушкину). Препаратами выбора в этих случаях выступают атипичные антипсихотики в малых и средних дозах, антидепрессанты с высокой серотонинергической активностью: кломипрамин, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, а также обратимые ингибиторы МАО типа А.

В других случаях объектом психофармакотерапии прототипических РЛ выступают

манифестирующие в рамках психогений (реактивные депрессии, мании) у личностей истерического и истерошизоидного склада кататимно заряженные диссоциативные симптомокомплексы (неотвязные воспоминания о погибшем родственнике). Последние с течением времени не редуцируются, а постепенно приобретают форму сверхценных образований (в частности комплекса «продления жизни» объекта привязанности как символа высших человеческих добродетелей и талантов в памяти окружающих). В качестве крайнего выражения изолированных диссоциативных расстройств выступают «фантом продолжающейся жизни умершего», «идентификация с умершим». В этих случаях терапию проводят поэтапно: в целях редукции аффективной составляющей синдрома используют ТЦА в сочетании с анксиолитиками (первый этап), а последующее присоединение антипсихотиков оказывает корригирующее влияние на диссоциативный симптомокомплекс (второй этап).

Особого подхода к терапии требуют постпроцессуальные развития в рамках динамики нажитых психопатий («кататоническая личность», нажитые акцентуации по типу дефицитарных шизоидов, зависимых, «чудаковатых», «чуждых миру идеалистов», «безвольных»). В этих случаях терапия носит преимущественно корригирующий характер, препаратами выбора выступают атипичные антипсихотики (флупентиксол, рисперидон, оланзапин, зипрасидон и др.).

В заключение необходимо подчеркнуть, что представление о РЛ как психической патологии, отнесенной к оси II, до настоящего времени тесно связано с представлениями о некурабельности. Однако еще в прошлом веке благодаря исследованиям П.Б. Ганнушкина, выдвинувшего развиваемую школой О.В. Кербикова концепцию динамики психопатий, было дано теоретическое обоснование возможности компенсации РЛ. На современном уровне знаний эти представления получили подтверждение в целом ряде публикаций, содержащих сведения о значительной, происходящей в процессе терапии редукции клинических проявлений РЛ и достижении длительных и стойких ремиссий. Приведенные материалы свидетельствуют о широких возможностях психотропных средств при купировании многообразных проявлений динамики РЛ и не оставляют места для терапевтического пессимизма

Список литературы

1. *Абрамов С.В., Малкин Д.А. Принципы дифференцированной психофармакотерапии психических расстройств лиц, содержащихся в следственных изоляторах и тюрьмах, в амбулаторных условиях медицинской части исправительного учреждения // Комплексная (полипрофессиональная) помощь психически больным в следственных изоляторах и тюрьмах / Под ред. Т.Б. Дмитриевой. — М.: Медкнига, 2008. — С. 35–45.*
2. *Албантова К.А. Кардионевроз: аспекты этипатогенеза, клиники и динамики (обзор литературы) // Психические расстройства в общей медицине. — 2011. — № 3–4. — С. 32–37.*
3. *Банщикова Е.Г. Клиника и динамика эмоционально-неустойчивого расстройства личности (судебно-психиатрический аспект). Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 2002. — 28 с.*
4. *Барденштейн Л.М., Можгинский Ю.Б. Патологическая агрессия подростков. — М.: Медпрактика-М, 2005. — 200 с.*
5. *Башина В.М. Аутизм в детстве. — М.: Медицина, 1999. — 240 с.*
6. *Башина В.М. Подходы к систематике детского аутизма (1943–2007) // Психиатрия. — 2007. — № 5 (29). — С. 7–13.*
7. *Бурлакова Ю.С. Об особенностях одной из разновидностей вялотекущей шизофрении. Нозологическое видоизменение психопатологических синдромов. — Душанбе, 1974. — С. 92–95.*
8. *Бутковский П.А. Душевные болезни, изложенные сообразно началам нынешнего учения психиатрии в общем и частном, теоретическом и практическом ее содержании. — СПб., 1834. — 1 ч. — 168 с., 2 ч. — 160 с.*
9. *Вишневская О.П. Неблагоприятная динамика патохарактерологических*

поведенческих нарушений при лонгитюдинальном катамнестическом исследовании // Сибирский вестник психиатрии и наркол. — 2006. — №3(42). — С.50–51.
10. Волель Б.А. Подозрительство сомнений (психопатология, клиника, терапия): Дисс. ... канд. мед. наук. — М., 2003. — 448 с.
11. Волель Б.А., Яньшина Т.П. Инволюционная истерия в рамках динамики расстройств личности // Журн. неврол. и психиатр. — 2005. — №8. — С. 18–23.
12. Ганнушкин П.Б. Клиника психопатий: их статика, динамика, систематика. — М.: Север, 1933.
13. Ганнушкин П.Б. Психастенический характер (к учению о патологических характерах) // Современная психиатрия. — 1907. — №12. — С. 433–441.
14. Гейер Т.И. К постановке вопроса об «инволюционной истерии» / Тр. психиатр. клиники 1-го МГУ. — 1927. — №2. — С. 45–51.
15. Гуревич М.О. Психиатрия. — М.: Медгиз, 1949. — 502 с.
16. Двирский А.Е. Роль П.А. Бутковского в развитии психиатрии в России (к 175-летию преподавания и публикации первого руководства по психиатрии) // Журн. неврол. и психиатр. — 2010. — №6. — С. 90–94.
17. Дмитриева Т.Б., Иммерман К.Л., Кондратьев Ф.В. Социальный фактор судебной психиатрии на уровне социально-личностных измерений // Руководство по социальной психиатрии / Под ред. Т.Б. Дмитриевой, Б.С. Положего. — М.: Медицинское информационное агентство, 2009. — С. 354–359.
18. Дубницкая Э.Б. Малопрогредиентная шизофрения с преобладанием истерических расстройств (клиника, дифференциальная диагностика, терапия): Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 1979.
19. [illegible] Неврозы. Пер. с фр. — М., 1911.
20. Иконников Д.В. Реакции отказа при [illegible] — М., 2003.
21. [illegible] — М., 2003.
22. [illegible] — М., 2006.

рии диагностики): Учебно-метод. пособ. — Нижний Новгород, 2002. — 52 с.
23. Кербиков О.В. Клиническая динамика психопатий и неврозов (актовая речь). — 2-й Московский медицинский институт имени Н.И. Пирогова. — М., 1962.
24. Корсаков С.С. Курс психиатрии. — 3-е изд. — Т. 1. — М., 1913. — С. 264–278.
25. Кречмер Э. О конституциональных психопатиях и психозах // Современная психиатрия. — 1908. — №1. — С. 1–7.
26. Кречмер Э. Строение тела и характер. Пер. с нем. — М.-Л., 1930. — 304 с.
27. Мак-Вильямс Н. Психодинамическая диагностика // Понимание структуры личности в клиническом процессе / Под ред. М.Н. Глущенко, М.В. Ромашкевича: Пер. с англ. — М., 2003. — 480 с.
28. Максимов В.И. Резидуальные состояния по типу зависимых. — М., 1987.
29. Менделевич В.Д. Девиантное поведение: структура, механизмы, клинические формы // Руководство по аддиктологии / Под ред. В.Д. Менделевича. — СПб.: Речь, 2007. — С. 27–41.
30. Нечипоренко В.В., Шамрей В.К. Суицидология: вопросы клиники, диагностики и профилактики. — СПб.: ВМедА, 2007. — 528 с.
31. Обросов И.Ф. Расстройства личности у осужденных: Дисс. ... д-ра мед. наук. — М., 2003.
32. Пинаева Е.В. Пограничная эротомания: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 2001. — 23 с.
33. Платонов К.К. Структура и развитие личности. — М., Наука, 1986. — 256 с.
34. Семке В.Я., Одарченко С.С. Пограничная геронтопсихиатрия. — Томск, 2005. — 290 с.
35. Семке В.Я., Цыганков Б.Д., Одарченко С.С. Основы пограничной геронтопсихиатрии. — М., Медицина, 2006. — [illegible]
36. Смулевич А.Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях. — М., МИА, 2003. — 132 с.
37. Смулевич А.Б. [illegible] Траектория и приспособление психической и соматической патологии. — М., Медицинское информационное [illegible] 2010. — 224 с.

38. Смулевич А.Б., Волель Б.А. Современные аспекты психофармакотерапии расстройства личности // Психиатрия. — 2004. — № 5 (11). — С. 7–13.
39. Смулевич А.Б., Волель Б.А., Романов Д.В. Ипохондрия как патология личности (к проблеме постаддиктивной ипохондрии) // Журн. неврол. и психиатр. — 2008. — № 10. — С. 4–12.
40. Суханов С.А. Семиотика и диагностика душевных болезней. — Часть II. — М., 1905.
41. Сухарева Г.Е. К проблеме структуры и динамики детских конституциональных психопатий (шизоидные формы) // Журн. неврол. и психиатр. — 1930. — № 5. — С. 64–74.
42. Тхостов А.Ш., Плужников И.В. Феномен «злокачественного инфантилизма» как патология культуры // Материалы Российской конференции «Взаимодействие науки и практики в современной психиатрии» — М.: РОП, 2007.
43. Фильц А.О. Клинико-генеалогические аспекты истерической психопатии: Автореф. дисс.... канд. мед. наук. — М., 1987. — 24 с.
44. Черепкова Е.В., Грибачева И.А. Связь личностных расстройств и криминального поведения у страдающих наркоманией мужчин молодого возраста // Журн. неврол. и психиатр. — 2011. — № 2. — С. 25–28.
45. Чиж В.Ф. Учебник психиатрии. — Петербург–Киев: Сотрудник, 1911. — 346 с.
46. Чуркин А.А., Михайлов В.И., Касимова Л.Н. Психическое здоровье городского населения. — Москва–Хабаровск, 2000.
47. Шостакович Б.В. Расстройства личности (психопатии) в судебно-психиатрической практике. — М.: МБА, 2006–372 с.
48. Шостакович Б.В., Огарок Е.М., Ушакова И.М. Судебно-психиатрическая оценка расстройств личности (эмоционально-неустойчивый и тормозимый типы). Пособие для врачей. — М.: ГНЦ ССП им. В.П. Сербского, 2005.
49. Юдин Т.И. Психопатические конституции. — М.: Изд-во Сабашниковых, 1926. — 166 с.
50. Abraham K. Selected papers on psychoanalysis. — London, 1927.
51. Abraham K. The influence of oral erotism on character formation / In C.A. D. Bryan & A. Strachey. Eds. Selected papers on psychoanalysis. — London, 1927. — P. 393–406.
52. Akhtar S. Paranoid Personality Disorder: A Synthesis of Development, Dynamic and Descriptive Features // Am. J. of Psychotherapy. — 1990. — № 5. — P. 25.
53. Akiskal H.S. Affective temperaments as precursors of mood disorders / In. Syllabus and scientific proceedings. The 161 Annual meeting of the American Psychiatric Association. — Washington, 2008. — P. 220.
54. Akiskal H.S. Depression and Personality. / Ed.M. Rosenbluth, S.H. Kennedy, R.M. Bagby. — London, 2005. — P. 55–56.
55. Allan R.B. Le droit: une profession en destresse? Rev institute // The Nebraska Lawyer, 1998.
56. Andrews J., Moore S. Social cognition in the histrionic/over conventional personality / In P.A. Magaro. Ed. Cognitive bases of mental disorders. — Newbury Park, 1991. — P. 11–76.
57. Aronson K.R., Barrett L.F., Quigley K. Emotional reactivity and the overreport of somatic symptoms: Somatic sensitivity or negative reporting style? // J. of Psychosomatic Research. — 2006. — Vol. 60. — P. 521–530.
58. Barnow S. Epidemiologie, Verlauf und Komorbidität von Persönlichkeitsstörungen / In Persönlichkeitsstörungen: Ursachen und Behandlung. Hrsg. Barnow S. Hans Huber Verlag, Hogrefe AG. — Bern, 2008. — P. 61–67.
59. Barnow S. Persönlichkeitsstörunggen: Ursachen und Behandlung. 2008. — P. 373–384.
60. Beck A. Prisoners of Hate. — N. Y., 2000.
61. Beck A.T. The evolution of the cognitive model of depression and its neurobiological correlates // Am.J. Psychiatry. — 2008. — Vol. 165. — P. 1–9.
62. Beck A.T., Rush A.J., Shaw B.F. et al. Cognitive Therapy of Depression. — New York, 1979.
63. Black D.W., Baumgard C.H., Bell S.E. A 16 to 45-year follow-up of 71 men with antisocial personality disorder // Compr. Psychiatry. — 1995. — Vol. 35. — P. 130–140.

64. Blair J., Mitchell D., Blair K. The psychopath. Emotion and the brain. — 2005.
65. Bonhoffer K. Klinische Beobachtungen zur Lehre von den Degenerationspsychosen // Neurol. Zentralbl. — 1909. — Bd. 28. — S. 1–8.
66. Chen H., Cohen P., Crawford T.N. et al. Relative Impact of Childhood Personality Disorders on subsequent quality of life: findings of a community-based longitudinal study // J. of Personality Disorders. — 2006. — Vol. 20 (5). — P. 510–523.
67. Coid J., Yang M., Tyrer P. et al. Prevalence and correlates of personality disorders in Great Britain // Br.J. Psychiatr. — 2006. — Vol. 188. — P. 423–431.
68. Dahl A.A. The relationship between social phobia and avoidant personality disorder: workshop report 3 // Int. Clin. Psychopharm. — 1996. — Vol. 11. —, № 3. — P. 109–112.
69. De Ponfilis Ch., Politi V. et al. Two-year follow up of Borderline Personality Disorder patients in Italy: A preliminary report on prognosis and prediction of outcome // Int.J. Soc. Psychitr. — 2011. — Vol. 57 (5). — P. 528–537.
70. Delbruck A. Die pathologische Lüge. — Stuttgart, 1891.
71. Dose M. Pharmakologische Ansätze in der Behandlung von Persönlichkeitsstörungen.
72. Dressing H., Henn F.A., Gass P. Stalking Behavior-An Overview of the Problem and a Case Report of Male-to-Male Stalking during Delusional Disorder // Psychopathology. — 2002. — Vol. 35. — P. 313–318.
73. Eisen J.L., Mancebo M.C. Chiappone K.L. et al.Obsessive-Compulsive Personality Disorder // In Clinical Handbook of Obsessive-Compulsive Disorder and Related Problems. Ed.J. S. Abramowitz, D. McKay, S. Taylor. — Balttimore, 2008. — P. 316–333.
74. Ferrerri M.M., Loze J-Y. et al. Clozapine treatment of a borderline personality disorder with severe self-mutilating behaviours // Europ. Psychiatr. — 2004. — Vol. 9. — P. 177–178.
75. Figueira M.L., Caeiro L., Ferro A. et al.Validation of the Temperament Evaluation the Memphis, Pisa, Paris and San Diego (TEMPS-A): Portuguese-Lisbon version // J. Affect. Disorder. — 2008. — III (2–3). — P. 193–203
76. Fendling R.L., Gracious B.L., McNamara N., Calabrese J. The rationale, design and progress of two maintenance [illegible] studies in pediatric bipolarity // Neuropsychiatrica. — 2000. — Vol. 12 P. 136–138.
77. Freud S. Das Ich und die Abwehrmechanismen (The ego and mechanisms of defense). — Vienna, 1936
78. Freud S. Three essays on the theory of sexuality. — London, 1905. — 125–248 p
79. Fromm E. Man for himself. — N.Y., 1947. — 167 p.
80. Gitlin M.J. Pharmacotherapy of personality disorders: conceptual framework and clinical strategies // J. Clin. Psychopharmacol. — 1993. — Vol. 13. — P. 343–353
81. Goldberg S.C., Schultz C. Schultz P.M. et al Borderline and schizotyple personality disorders treated with low-dose thiothixene vs placebo // Arch.Gen. Psychiatr. — 1986. — Vol. 9. — P. 238–246.
82. Gottesman I.I., Gould T.D. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions // Am.J. Psychiatr. — 2003. — Vol. 60. — P. 636–645.
83. Grant B.E., Hasin D.S., Stinson F.S. et al. Prevalence, correlates, and disability of personality disorders in the U. S: Results from the National Epidemioloic Survey on Alcohol and Related Conditions // J. clin. Psychiatr. — 2004. — Vol. 65. — P. 948–958.
84. Gunderson J.G., Singer M.T. Defining borderline patients: an overview // Am. J. of Psychiatry. — 1975. — Vol. 132. — P. 1–9.
85. Hemerlin B. Bright Splinters of the Mind. A personal Story of Researc with Autistic Savants. — London, 2001.
86. Herpertz S. Affective processing in young adults with bprderline personality disorder // 17th European Congress of Psychiatry. — 2009. — P. 19.
87. Herpertz S.C., Zanarini M., Schulz C.S et al.World Federation of Societies of Biological Psychitry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Personality Disorders // The World J. of Biological Psychiatry. — 2007. — Vol. 8. — № 4. — P. 212–244.
88. Howlin P., Goode S., Hutton J. et al. Adult outcomes for children with autism // J. Child. Psychol. Psychiatr. — 2004. Vol. 45. — P. 212–229.

89. Hudziak J.J., Boffeli T.J., Kriesman J.J. et al. Clinical Study of the Relation of Borderline Personality Disorder to Briquet's Syndrome (Hysteria), Somatization Disorder, Antisocial Personality Disorder, and Substance Abuse Disorders // Am.J. Psychiatr. — 1996. — Vol. 153. — № 12. — P. 1598–1606.
90. Hymowitz P., Frances A., Jacobsberg L.B. et al. Neuroleptic treatment of schizotyple personality disorders // Compr. Psychiatr. — 1986. — Vol. 27. — P. 267–271.
91. Jakubik A. Zaburzenia ocobownosci. — Wroclaw, 2002. — P. 583–616.
92. Jaspers K. Allgemeine Psychopatologie. — Berlin, 1923. — 420 s.
93. Kamphuis I.H., Emmelkamp P.M. Сталкерство — современный вызов судебной и клинической психиатрии // Br.J. Psychiatry. — 2000. — Vol. 176. — P. 206–209.
94. Kantojarvi L., Veijola J., Laksy K. et al. Co-occurrence of personality disorders with mood, anxiety, and substance use in a young adult population // J. Person. Disord. — 2006. — Vol. 20. — № 1. — P. 102–112.
95. Kasper S., Tauscher J., Heiden A. Quetiapine: efficacy and tolerability in schizophrenia // Eur. Neuropsychopharmacol. — 2001. — Vol. 11. — P. 405–413.
96. Kendler K.S. Twin studies of psychiatric illness, an update // Arch Gen. Psychiatry. — 2001. — Vol. 58. — P. 1005–1014.
97. Kirrane R.M., Seiever L.J. New perspective on schizotyple personality disorder // Curr. Psychiatry Rep. — 2000. — Vol. 2. — P. 62–66.
98. Klein M.H., Wonderlich S.A., Shea T. Models of relationships between personality and depression: toward a framework for theory and research. — In: Klein M.H., Kupfer D.J., Shea M.T. (eds.) Personality and Depression. Guilford Press. — New York, 1993. — P. 1–54.
99. Kohut H. The analysis of the self. — N.Y., 1971.
100. Kool S., Schoevers R., Dursun I. et al. Behandeling van de depressieve stoornis met comorbide persoonlijkheidspathologie: gecombineerde therapie versus farmacotherapie // Tijdschrift voor Psychiatrie. — 2007. — Vol. 49. — № 6. — P. 361–371.
101. Kraepelin E. Psychiatrie. — 7 Aufl. — Leipzig, 1904.
102. Kraepelin E. Psychiatrie. — 8 Aufl. Bd. 1–4. — Leipzig, 1915.
103. Kreissman J., Straus H. Sometimes // J.Act. Crazy. Hoboken. — 2004.
104. Kufferle B., Tauscher J., Asenbaum S. et al. IBZM SMECT imaging of striatal dopamine-2-receptors in psychotic patients treated with the atypical antipsychotic substance quetiapine in comparison to clozapine and haloperidol // Psychopharmacol. — 1997. — № 133. — P. 323–328.
105. Ladee G.A. Hypochondrische Syndromes. — Amsterdam, London, N. Y., 1966.
106. Lemke R. Über die Bedeutung der Leibgefühle in der psychiatrischen Diagnostik // Psychiat. Neurol. med. Psychol. — 1951. — Vol. 3. — P. 325–340.
107. Lenzenweger M.F. The Longitudinal Study of Personality Disorders: History, Design Considerations, and Initial Findings // J. Personal. Disord. — 2006. — Vol. 20. — № 6. — P. 645–670.
108. Livesley W.J. Handbook of personality disorders. Theory, Research, and Treatment. — N.Y., 2001.
109. Markowitz P. Pharmacotherapy // In: Handbook of Personality Disorders. Ed. ohn Livesley. — New York, London, 2001. — P. 475–493.
110. Marteinsdottir L., Furmark T., Fredrikson M. et al. Personality traits in social phobia // Eur. Psichiatry. — 2001. — Vol. 16. — P. 143–150.
111. McGlashan T.H. Schizotypal personality disorder, Chestnut Lodge follow-up study. VI. Long-term follow-up perspective // Arch.Gen. Psychiatry. — 1986. — Vol. 43. — P. 329–334.
112. Meehl P.E. Schizotaxia, schizotypy and schizophrenia // Am. Psychol. — 1962. — Vol. 17. — P. 827–838.
113. Messina N.P., Wish E.D., Hoffman J.A. et al. Antisocial personality disorder abd therapeutic community treatment outcomes // Am.J. Drug Alcohol Abuse. — 2002. — Vol. 28. — P. 197–212.
114. 113. Millon T. Disorders of personality DSM-IV and Beyond. — New York, Toronto, Singapore, 1996.

115. Min[illegible] et les problèmes [illegible] // Med. Psychol. — [illegible] Vol. 2. — P. 12.
116. Modestin J., Huber A., [illegible] Bleuler's study reconsidered // Am.J. Psychiatry. — 2003. — Vol. 160. — № 12. — P. 2202–2208.
117. Neale M.C., Boker S.M., Xie G., Maes H.H. Mx Statistical Modeling. 5th.1999. Box 710 MCV, Richmond, VA 23298: Medical College of VA of VA Commonwealth Univ Ref Type: Computer Program.
118. Newton-Howes G., Tyrer P. Pharmacotherapy for personality disorders // Expert Opin. Pharmacother. — 2003. — Vol.4. — P. 1643–1649.
119. Offord D.R., Reitsma-Street M. Problems of studying antisocial behavior // Psychiatric Developments. — 1983. — Vol. 1. — P. 207–224.
120. Paris J. Managing suicidal crises in patients with severe personality disorders / In: Severe Personality Disorders. Ed. B. van Luyn, S. Akthar, J. Livesley. — 2007. — P. 109–117.
121. Paris J. Personality Disorders Over Time: precursors, course, and outcome. — Washington DC, London, 2003. — 198 p.
122. Paris J., Zweig-Frank H. A 27-year follow-up of borderline patients // Compr. Psychiatry. — 2001. — Vol. 42. — P. 482–487.
123. Parnas J., Licht D., Bovet P. Cluster A personality disorders: a review / In: M. Maj, H. Akiskal, J.E. Mezzich, A. Okasha (eds.) Personality Disorders. — New York, 2005. — P. 1–124.
124. Pelissilo A., Lepine J.P. Pharmacotherapy in personality disorders: methodological issues // Encephale. — 1999. — Vol. 25. — P. 496–507.
125. Perez-Sola V. Treatment resistance in borderline personalitry disorder.. European Psychiatry // Abstracts on CD-Rom. — Vol. 26. — Suppl. 1. — 19 European Congress of Psychiatry, 12–15 March 2011, Vienna. — 2011.
126. Perry Ch., Klerman G. The borderline patient (a comprative analysis of four sets of diagnostic cruteria) // Am.J Psychiat. — 1978. — Vol. 135. — P. 141–150.
127. [illegible] // Bordeline [illegible] 1974. — Vol. 5. — P. 21[illegible]
128. [illegible] R.H., Perry M. [illegible] disorder is associated [illegible] compulsive gambling, medical, [illegible] chiatric problems among [illegible] pathological gamblers // Ad[illegible] 2005. — Vol. 100. — P. 1183–1193
129. Prichard J. Moral insanity. — [illegible]
130. Reich W. Character Analysis. — N.Y., 19[illegible]
131. Reichborn-Kjennerud T., Czajkowski N. Neale M.C. et al. Genetic and environmental influences on dimensional representations of DSM-IV cluster C personality disorders: a population-based multivariate twin study // Psychol. Med. 2007. — Vol. 37. — P. 645–653
132. Rinne T., van Den Brink, Wouters L. et al. SSRI treatment of borderline personality disorder: a randomized, palcebo-controlled clinical trial for femal patints with borderline persomality disorder // Am.J. Psychiatry. — 2002. — Vol. 159. — P. 2048–2054.
133. Robins L.N. Deviant Children Grown Up. — Baltimore, 1966.
134. Ross C.A. Dissociative identity disorder: diagnosis, clinical features and treatment of multiple personality. — N.Y., 1997
135. Samuels J., Eaton W.W. Bienvenu O.J. III et al. Prevalences and correlates of personality disorders in a community sample // Br.J. Psychiatry. — 2002. — Vol. 180. — P. 536–542.
136. Sanislow C.A. McGlaschan T.H. Treatment outcome of personality disorders // Can.J. Psychiatry. — 1998. — Vol. 43. — P. 237–250.
137. Schmideberg M. The borderline patient // In: Am. Handbook of psychiatry. — N.Y., 1959. — Vol. 1. — P. 398–416.
138. Schneider K. Die Psychopathischen Personlichkeiten. — Leipzig, Wien, 1928
139. Serban G., Siegel S. Response of borderline and schizotyple patients to small doses of thiothixene and haloperidol // Am.J. Psychiatry. — 1984. — Vol. 141. — P. 1455–1458.
140. Shapiro D. Neurotic styles. — New York, 1965.
141. Siever L.J. Endophenotypes in the personality disorders // Dialogues Clin. Neurosci. — 2005. — Vol. 7. — P. 139–151.

[illegible] And Comorbidity / In: Textbook of Personality Disorders. Ed J. M. [illegible] A.E. Skodol. [illegible] — P. 57–87.

[illegible] A.E. Persistence of personality [illegible] psychopathology and [illegible] / In: Proceedings, 161 Annual Meeting of the APA, Washington, D.C. [illegible] — P. 158–159.

[illegible] Skodol A.E., Gunderson J.G., Shea M.T. [illegible] The Collaborative longitudinal personality disorders study (CLPS): overview and implications // J. Pers. Disord. — 2005. — Vol. 19. — № 5. — P. 487–504.

[illegible] Skodol A.E., Oldham J.M., Hyler S.E. et al. Patterns of anxiety and personality disorder comorbidity // J. Psychiatric Res. — 1995. — Vol. 29. — P. 361–374.

[illegible] Smaletch A., Babayan E., Moroz G. et al. Pictorial language of mental patients. — Moscow, Leningrad, 1970.

[illegible] Torgersen S. Epidemiology // In: Textbook of Personality Disorders. — 2005. — P. 129–141.

[illegible] Torgersen S., Czajkowski N., Jacobson K. et al. Dimensional representations of DSM-IV cluster B personality disorders in a population-based sample of Norwegian twins: a multivariate study // Psychol. Med. — 2008. — Vol. 38. — P. 1617–1625.

[illegible] Torgersen S., Kringlen E., Cramer V. The prevalence of personality disorders in a community sample // Arch.Gen. Psychiatry. — 2001. — Vol. 58. — P. 590–596.

[illegible] Torgersen S., Lygren S., Oien P.A. et al. A twin study of personality dis-orders // Comp. Psychiatry. — 2000. — Vol. 41. — P. 416–425.

[illegible] Treating Personality Disorder / Ed.N. Murphy, D. McVey. — London, N.Y., 2010. — 308 p.

[illegible] Tyrer P. Temporal change: The third dimension of personality disorder // J. Personality Disorders. — 2005. — Vol. 19. — № 5. — P. 573–580.

[illegible] Tyrer P. The [illegible] Anxiety and Depression [illegible]

154. Tyrer P. W[illegible] personality disorders [illegible] — 1994 [illegible]

155. Tyrer P. [illegible] of personality disorders [illegible] try — 1979 — Vol. 135 — P. [illegible]

156. Tyrer P., Bateman A.W. Drug treatment for personality disorders // Adjunct psychiatric treatment — [illegible] Vol. 10 — P. [illegible]

157. Vieta E., Colom F., Corbella B. et al. [illegible] in bipolar I patients // Bipolar Disord. 2001. — Vol. 3. — № 5. — P. [illegible]

158. Vohra A.K. Treatment of [illegible] // Ind.J. Psychiatry. — 2010. — Vol. 52. — № 3. — P. 267–269.

159. Walker C., Thomas J., Allen T.S. Treating Impulsivity, Irritability, and Aggression of Antisocial Personality Disorder With Quetiapine // Int.J. Off.Therapy and comparative Criminology. — 2003. — Vol. 47. — № 5. — P. 556–567.

160. Wretmark G. A study of grief reactions // Acta Psychiat. Neurol. Scand. — 1959. — Vol. 136. — P. 292.

161. Zanarini M.C., Frankenburg F.R., Hennen J. et al. Axis I Comorbidity in Patients with Borderline Personality Disorder: Six-Year Follow-Up and Prediction of Time to Remission // Am.J. Psychiatry. — 2004. — Vol. [illegible]

162. Zanarini M.C., Frankenburg F.R., Hennen J. et al. The [illegible] pathology: 6-year prospective follow-up of the phenomenology of borderline personality disorder // Am.J. Psychiatry. — 2003. — Vol. 160. — № 2. — P. 274–283.

163. Zimmerman [illegible] Young D. The [illegible] disorders in Psychiatric [illegible] chiatric Clinics of North America [illegible] ber. — 2008. — Vol. [illegible]

Глава 20. Сексуальные расстройства

Сексуальные дисфункции (сексуальные расстройства, сексуальные нарушения) — различные варианты неспособности индивидуума вести полноценную половую жизнь, возникающие в результате органических и психогенных факторов или их сочетания.

Диагностику сексуальных дисфункций в настоящее время проводят в соответствии с диагностическими критериями Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), изложенными в рубриках F52.0–F52.9 на основании представления о связи половых расстройств с определенной фазой цикла сексуальных реакций человека. Выделяют 4 такие фазы, следующие друг за другом, — влечение (желание), возбуждение, оргазм, разрешение. Каждой фазе соответствуют свои половые дисфункции.

Сексуальные дисфункции, связанные с первой фазой цикла сексуальных реакций

Выделяют следующие нарушения, связанные с первой фазой цикла сексуальных реакций:

- отсутствие или потеря сексуального влечения;
- сексуальное отвращение;
- отсутствие сексуального удовлетворения (сексуальная ангедония);
- повышенное половое влечение.

Эпидемиология

Сведения о распространенности расстройств полового влечения, содержащиеся в научной литературе, отрывочны и сильно отличаются в разных источниках. По данным Уильяма Мастерса и Вирджинии Джонсон (1970), отсутствие сексуального желания — одна из наиболее частых жалоб среди женатых пар, причем более характерная для женщин, чем для мужчин. Согласно их наблюдениям, 35% женщин и 15% мужчин высказывают жалобы на отсутствие желания сексуальной активности. Значительную частоту нарушений либидо в структуре сексуальной патологии у женщин отмечают Basson, Rosemary (2007), A.H. Clayton (2010). Г.И. Каплан, Б.Дж. Сэдок (1994) упоминают об исследовании в группе из 100 молодых женатых пар, в которой было обнаружено, что 8% имели сношения реже одного раза в месяц. В другой группе пар 1/3 сообщала

Указатель описаний ЛС

Продолжение см. на с. 495

Указатель описаний ЛС

об отсутствии сексуальных связей за период времени, в среднем составляющий 8 мес. По сообщению R.T. Abdallah, J.A. Simon (2003), при анализе корреспонденции жалоб больных на сексуальные нарушения выяснилось, что в 22% случаев имели место жалобы на ослабление сексуального влечения. E. Laumann с соавторами (1999) указывает, что 33% женщин сообщают о снижении интереса к сексуальным отношениям.

Несмотря на то что среди жалоб, предъявляемых пациентами при обращении за сексологической помощью, преобладают расстройство эрекции и ускорение у мужчин и нарушение оргазма у женщин, при более детальном обследовании расстройство полового влечения обнаруживают не менее чем в 25–30% случаев. Врачи соматической практики, к которым обращаются пациенты за помощью, нередко не уделяют внимания или не распознают неотчетливо выраженные психические нарушения, преимущественно оказывающиеся причиной расстройств полового влечения. Аффективные расстройства у этих больных чаще представлены в виде соматизированных, субдепрессивных и астенических нарушений, чем и объясняется их необращение к психиатрам.

Классификация

Следует разграничивать **низкое половое влечение** и **подавленное**. Низкое половое влечение — исходное состояние сексуального темперамента, не требующее активного фармакотерапевтического лечения. При этом конфликт возникает на семейно-сексуальном уровне и требует психотерапевтической коррекции.

Различают следующие варианты подавления полового влечения:

- селективное;
- транзиторное;
- тотальное.

Этиология и патогенез

Причиной подавления полового влечения чаще всего выступают аффективные, невротические, соматоформные, астенические расстройства, нетипичная симптоматика в рамках эндогенных психических заболеваний, конфликты и дисгармонии в паре. К снижению и потере полового влечения могут приводить гормональные нарушения (гипогонадизм, гиперпролактинемия, гипотиреоз), побочные эффекты некоторых лекарственных средств (например, нейролептиков, антидепрессантов, транквилизаторов,

антиконвульсантов). Патологическое повышение полового влечения возникает при маниакальных и гипоманиакальных состояниях, шизофрении, органических заболеваниях головного мозга, гормональных нарушениях (гипертиреоз), наркотической интоксикации, а также приеме психостимуляторов и дофаминергических препаратов (леводопа и др.).

В формировании и развитии расстройства полового влечения прослеживается системное взаимодействие ряда негативных факторов. Слабая половая конституция, задержка полового и психосексуального развития, деформации личности, оказываясь неблагоприятным фоном, способствуют возникновению расстройства либидо под воздействием негативных психологических факторов и психических нарушений.

Расстройство полового влечения на фоне психотропной терапии происходит по нескольким механизмам. К центральным неспецифическим механизмам относят опосредованное угнетающее влияние на сексуальную функцию в целом за счет седативного эффекта нейролептиков и экстрапирамидных симптомов. К центральным специфическим механизмам относят непосредственное влияние нейролептиков на рецепторы лимбической системы и гипоталамуса, в частности на дофаминергические и серотонинергические механизмы. Подавление дофаминергической и усиление серотонинергической активности снижает половое влечение и угнетает сексуальные реакции. По некоторым сведениям (Байрамова А.А., 2008 г.; и др.), Н-холинергическая система мало причастна к центральной регуляции половой функции, ее активация лишь несколько увеличивает количество эякуляций и уменьшает межэякуляторный период, тогда как активация М-холинергической системы повышает мотивационные и копулятивные показатели полового поведения. Угнетение М-холинорецепторов вызывает угнетение половой функции. Механизм действия холинергической системы на половую функцию связан как с прямой активацией М-холинергической системы мозга, так и с усилением активности дофаминергических механизмов лимбических структур мозга (т.е. нарушающее половую функцию действие М-холинолитиков связано действием на холинорецепторы и с изменением эндокринного статуса). Данные о нейроэндокринных механизмах формирования сексуальных дисфункций носят противоречивый характер. Есть данные о том, что психотропные препараты не только вызывают гиперпролактинемию, но и снижают секрецию лютеинизирующего (ЛГ), фолликулостимулирующего гормонов (ФСГ), эстрадиола и тестостерона, что также ослабляет сексуальную активность.

Клинические признаки и симптомы

Отсутствие или потеря полового влечения (F52.0) проявляется бедностью или отсутствием сексуальных фантазий, ослаблением интереса к сексуальной активности и предприимчивости с партнером или к проявлениям аутоэротизма, ослабление интереса к сексуальным фантазиям.

Селективное подавление сексуального влечения возникает при снижении привлекательности партнера или привыкании к нему, что приводит к разладу сексуальных отношений и ухудшению взаимоотношений в паре. Транзиторное подавление сексуального влечения у мужчин наблюдают на фоне различных дезадаптирующих факторов (напряженная работа, стрессовые ситуации, потеря партнерши, конфликтные отношения с партнершей, последствия приема лекарственных препаратов — психотропных средств, препаратов наперстянки, ингибиторов H_2-рецепторов, гипотензивных препаратов и др.) и различных интоксикаций. Сексуальное влечение при этом обычно восстанавливается при устранении дезадаптирующих факторов.

Тотальное подавление сексуального влечения чаще всего наблюдают при аффективных расстройствах, психогенных депрессивных состояниях, аффективных нарушениях в рамках шизофренического процесса и органических поражениях го-

ловного мозга (черепно-мозговая травма, опухоли, сосудистые заболевания), эндокринных заболеваниях (гипогонадизм, гиперпролактинемия и др.).

Выраженное, нередко фазовое изменение сексуального влечения (от явного усиления половой функции до полного угнетения) зачастую служит одним из начальных и наиболее очевидных симптомов психических заболеваний с значимыми аффективными расстройствами. Резкие колебания либидо (обычно значительное ослабление полового влечения, возникающее через определенные промежутки времени и сохраняющееся в течение 1-2 мес) наряду с периодической головной болью и другими психосоматическими симптомами могут быть проявлением циклотимии и маскированной депрессии.

В ряде случаев половое влечение больных подавляют бредовые идеи и обманы чувств. Расстройство либидо выступает при этом в виде убежденности, что половые сношения уже просто немыслимы, что сопровождается уверенностью в наличии у них какой-то совершенно особой, редкой, трудно диагностируемой и, конечно, очень тяжелой, неизлечимой болезни. При ипохондрической депрессии с нигилистическими идеями (бредом отрицания половых органов) больные утверждают, например, что половой член стал меньше в размерах и сморщился, форма его головки изменилась, яички втянулись и усохли, а сперма утратила прежний запах и стала жидкой. Весь смысл жизни сводится для них подчас к бесчисленным измерениям своих половых органов и занесению полученных результатов в особые тетради.

К снижению полового влечения у женщин чаще всего приводит определенное аффективное расстройство, когда доминирует сниженный фон настроения, исключающий необходимую для половой близости эмоциональную готовность к ней.

Сексуальное отвращение, или аверсия (F52.10). Половая связь с партнером вызывает сильные негативные чувства, страх или тревогу, отвращение к половой близости и отсутствие адекватного сексуального удовлетворения. Все больший разрыв между эмоциональным восприятием специфических стимулирующих факторов и рассудочной их оценкой способствует заметному ослаблению половой функции даже при сохраняющемся на первых порах либидо. Резкое ослабление или полное исчезновение прежних эмоциональных связей с партнером приводит в итоге к полной утрате полового интереса к нему и в лучшем случае терпеливому исполнению супружеского долга. Половой акт становится одной из самых тяжких обязанностей, одним из наиболее сильных психотравмирующих, а следовательно, и астенизирующих факторов.

Сексуальная ангедония (F52.11) сопровождается возникновением нормальных сексуальных реакций (эрекция, эякуляция) и переживанием оргазма при отсутствии субъективной удовлетворенности близостью. Сексуальная ангедония связана с утратой психического компонента оргазма. Данное расстройство чаще всего наблюдают при невротических реакциях диссоциативного типа, депрессиях и шизофрении.

Повышенное половое влечение (F52.7) характеризуется повышенной сексуальной активностью и ее разнообразием. У мужчин ее обозначают термином «сатириазис», у женщин — «нимфомания». Как симптом встречают при маниакальных и гипоманиакальных состояниях, шизофрении, органических заболеваниях головного мозга, гормональных нарушениях, а также наркотической интоксикации. Женщины, страдающие нимфоманией, не испытывают оргазм, что дополнительно способствует поддержанию высокого уровня сексуального возбуждения. Речь в данном случае идет о нимфоманической фригидности. Чрезмерная интенсивность сексуального влечения находит выражение также в патологической мастурбации или сексуальных эксцессах.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагностика расстройства полового влечения предусматривает обязательную оценку состояния урогенитальной сферы,

эндокринного обеспечения, психоневрологических, личностных особенностей и характера партнерской ситуации. Необходим учет половой конституции, а также индивидуального стиля сексуального поведения, определяемого структурой личности. Ниже перечислены основные диагностические методы.

- **Клиническое обследование**: анализируют особенности мышления, восприятия, поведения, аффективной и эмоционально-волевой сферы; особое внимание уделяют темпам психосексуального и полового развития, оценке вторичных половых признаков, половой конституции; устанавливают динамику возникновения и взаимосвязь сексуальной патологии с нарушениями других систем организма.
- **Гормональное обследование** проводят для уточнения роли эндокринных нарушений в возникновении расстройства либидо. Необходимо определить концентрацию тестостерона, эстрадиола, пролактина, ЛГ и ФСГ, тиреотропного гормона (ТТГ), тироксина, кортизола.
- **Инструментальное обследование** включает электроэнцефалографию (ЭЭГ), магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга для выяснения возможной органической природы существующих психических расстройств.

Дифференциальная диагностика

На основании ряда клинических и параклинических данных возможно проведение дифференциальной диагностики между психогенными (включая расстройства, обусловленные психическими нарушениями) и органическими формами расстройств полового влечения.

Для психогенного расстройства полового влечения характерны:

- возникновение сексуального расстройства на фоне выраженных клинических проявлений психических нарушений;
- преобладание продолжительности психических нарушений над продолжительностью сексуального расстройства;
- возникновение расстройства влечения на фоне конфликтных отношений в паре;
- отсутствие органических нарушений в системах, обеспечивающих сексуальное функционирование (сосудистых, неврологических и эндокринных), подтвержденное результатами лабораторно-инструментальных методов исследования;
- избирательность и рецидивирующий характер течения;
- улучшение сексуальной функции в процессе редукции психопатологической симптоматики на фоне психофармакотерапии, психотерапии и разрешения конфликтной ситуации в паре.

Для органического расстройства полового влечения характерны:

- возникновение сексуального расстройства на фоне проявлений органического заболевания;
- отсутствие расстройства полового влечения при фармакогенных сексуальных дисфункциях до приема препаратов и возникновение после начала их употребления;
- наличие соматических заболеваний и органической патологии головного мозга;
- гормональные нарушения и изменения в головном мозге, подтвержденные данными лабораторно-инструментальных методов;
- тотальность и прогрессирующий характер течения;
- улучшение сексуальной функции на фоне устранения или уменьшения проявлений органического заболевания

Клинические рекомендации

Лечебно-реабилитационные мероприятия больных с нарушениями полового влечения носят поэтапный и комплексный характер. Терапевтическую тактику строят с учетом определяющей роли психической патологии и выявленных в ходе исследования факторов, участвующих в их формировании. В связи с этим основной акцент делают на психофармакотерапии и психотерапии. Последовательность и объем этих мероприятий зависят от характера психической патологии. При выборе психотропных средств учитывают патогенез

и клинические проявления психических расстройств. Для предупреждения отрицательного действия на половую функцию препараты назначают в малых и средних терапевтических дозах и по возможности выбирают те, которые не имеют или оказывают минимальное побочное действие на сексуальную активность. Поскольку в возникновении сексуальных дисфункций у данных пациентов ведущую роль играют аффективные нарушения, препаратами выбора являются антидепрессанты, которые назначают разными курсами (от 2 нед до 3 мес) в зависимости от психопатологической структуры психических расстройств.

Лечение пациентов с расстройством адаптации начинают с психотерапии, а при устойчивости психопатологической симптоматики коротким курсом назначают антидепрессанты и транквилизаторы. Остальным больным психофармакотерапию проводят с самого начала лечения. При пролонгированной депрессивной реакции назначают **один** из антидепрессантов сбалансированного или стимулирующего действия.

> ***Тианептин*** *внутрь, независимо от приема пищи, в дозе 12,5–25 мг 1–2 раза в сутки, длительность терапии определяют индивидуально.*
>
> ***Моклобемид*** *внутрь, независимо от приема пищи, в дозе 150 мг в сутки в 2–3 приема, длительность терапии определяют индивидуально.*

Пациентам с тревожно-депрессивной реакцией назначают **один** из антидепрессантов седативного действия или транквилизаторов.

- **Антидепрессанты:**

> ***Тразодон*** *внутрь, независимо от приема пищи, в дозе 50–150 мг 1 раз в сутки на ночь; длительность терапии определяют индивидуально.*
>
> ***Миансерин*** *внутрь, независимо от приема пищи, в дозе 15–30 мг 1 раз в сутки на ночь, длительность терапии определяют индивидуально.*
>
> ***Пипофезин*** *внутрь, независимо от приема пищи, в дозе 25–100 мг в сутки в 2–3 приема, длительность терапии определяют индивидуально.*

- **Транквилизаторы:**

> ***Алпразолам*** *внутрь, независимо от приема пищи, в дозе 0,5–1 мг в сутки в 2–3 приема, длительность терапии определяют индивидуально*
>
> ***Гидроксизин*** *внутрь, независимо от приема пищи, в дозе 75–100 мг в сутки в 2–3 приема, длительность терапии определяют индивидуально.*

Больным с диссоциативным расстройством ощущений, соматизированными, ипохондрическими, шизотипическими расстройствами назначают **один** из следующих антидепрессантов в зависимости от ведущего аффекта **в сочетании с одним** из приведенных ниже нейролептиков.

- **Антидепрессанты:**

> ***Мапротилин*** *внутрь, независимо от приема пищи, в дозе 10–25 мг 3 раза в сутки, длительность терапии определяют индивидуально.*
>
> ***Кломипрамин*** *внутрь, независимо от приема пищи, в дозе 10–25 мг 3 раза в сутки, длительность терапии определяют индивидуально.*
>
> ***Пирлиндол*** *внутрь независимо от приема пищи в дозе 50–75 мг в сутки в 2–3 приема, длительность терапии определяют индивидуально.*
>
> ***Тианептин*** *внутрь, независимо от приема пищи, в дозе 12,5–25 мг 1–2 раза в сутки, длительность терапии определяют индивидуально.*
>
> ***Моклобемид*** *внутрь, независимо от приема пищи, в дозе 150 мг в сутки в 2–3 приема, длительность терапии определяют индивидуально.*
>
> ***Тразодон*** *внутрь, независимо от приема пищи, в дозе 50–150 мг 1 раз в сутки на ночь, длительность терапии определяют индивидуально.*
>
> ***Миансерин*** *внутрь, независимо от приема пищи, в дозе 15–30 мг 1 раз в сутки на ночь, длительность терапии определяют индивидуально.*
>
> ***Пипофезин*** *внутрь, независимо от приема пищи, в дозе 25–100 мг в сутки в 2–3 приема, длительность терапии определяют индивидуально.*

- **Нейролептики:**

> ***Тиоридазин*** *внутрь, независимо от приема пищи, в дозе 50–100 мг*

в сутки в [illegible], длительность терапии определяют индивидуально.

***Сульпирид** внутрь, независимо от приема пищи, в дозе 200–400 мг в сутки в 2–3 приема, длительность терапии определяют индивидуально.*

***Трифлуоперазин** внутрь, независимо от приема пищи, в дозе 5–15 мг в сутки в сутки в 2–3 приема, длительность терапии определяют индивидуально.*

***Алимемазин** внутрь, независимо от приема пищи, в дозе 25–40 мг в сутки в 2–3 приема, длительность терапии определяют индивидуально.*

***Перициазин** внутрь, независимо от приема пищи, в дозе 30–50 мг в сутки в 2–3 приема, длительность терапии определяют индивидуально.*

Нейролептики при невротических и соматоформных расстройствах назначают в малых дозах, а при шизотипическом расстройств — в средних. При их выборе учитывают как их активирующее действие, так и эффективность при патологических ощущениях.

Психотерапевтическая работа с больными начинается с момента первого посещения, продолжается на всех этапах лечебно-реабилитационных мероприятий и основывается на различных методах психотерапевтического воздействия (используют рациональную терапию с элементами когнитивной и поведенческой, а также релаксационные и суггестивные методы). На первом этапе пациента постепенно убеждают в целесообразности приема психотропных средств как необходимого звена комплекса лечебно-реабилитационных мероприятий. Факты неэффективного лечения ранее у врачей других специальностей применяют в системе психотерапевтических бесед для убеждения пациента в наличии психической патологии и необходимости ее коррекции. Поскольку межличностные конфликты между супругами во многих случаях предшествуют развитию сексуальных дисфункций или развиваются вслед за возникшими сексуальными проблемами, то точкой приложения психотерапевтических мероприятий должны служить семейно-сексуальные отношения. Любые нарушения партнерских отношений могут негативно влиять на сексуальное функционирование индивида. Для решения проблем межличностного взаимодействия с партнером применяют приемы и техники семейной и супружеской психотерапии. Данные психотехники направлены на улучшение взаимной адаптации супружеской пары, что способствует выработке и закреплению на практике более продуктивных форм общения друг с другом, повышению уровня коммуникации партнеров и переходу от конфронтации к сотрудничеству, а также росту взаимопонимания и доверия, открытости в выражении собственных чувств и желаний по отношению друг к другу. Параллельная индивидуальной психотерапии работа с парой создает очевидные предпосылки для более гармоничного сексуального взаимодействия партнеров. На последующих этапах у больных с положительной динамикой как психопатологической, так и сексопатологической симптоматики дозы препаратов постепенно снижают.

При значительной редукции психопатологической симптоматики в схему лечения для полного устранения астенических симптомов и усиления сексуальной активности добавляют средства, повышающие адаптивные возможности. С этой целью назначают одно из монокомпонентных или поликомпонентных адаптогенных средств.

***Настойка семян китайского лимонника** 10%: внутрь по 20–25 капель натощак или через 4 ч после приема пищи 2–3 раза в сутки в течение 3–4 нед.*

***Настойка женьшеня спиртовая** 10%: внутрь по 15–25 капель за 30–40 мин до еды 2–3 раза в сутки в течение 3–4 нед.*

***Экстракт левзеи**: внутрь, независимо от приема пищи, по 20–30 капель 2–3 раза в сутки в течение 3–4 нед.*

***Настойка заманихи** 5%: внутрь по 30–40 капель до еды 2–3 раза в сутки в течение 3–4 нед.*

***Настойка аралии** 5%: внутрь по 30–40 капель до еды 2–3 раза в сутки в течение 3–4 нед.*

Жидкий спиртовой экстракт пантокрина: внутрь по 30–40 капель за 30 мин до еды 2–3 раза в сутки в течение 3–4 нед.

Жидкий экстракт элеутерококка: внутрь по 20–30 капель за 30 мин до еды 2–3 раза в сутки в течение 3–4 нед.

Жидкий экстракт родиолы: внутрь по 5–10 капель за 30 мин до еды 2–3 раза в сутки в течение 3–4 нед.

Спеман® внутрь, независимо от приема пищи, в дозе 257 мг 3 раза в сутки в течение 4–5 нед.

Тентекс форте® внутрь, независимо от приема пищи, в дозе 471 мг 3 раза в сутки в течение 4–5 нед.

Женьшень в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, внутрь, независимо от приема пищи, по 200 мг 2 раза в сутки в течение 4–5 нед.

С целью сексуальной реадаптации пары применяют методы рациональной терапии, включающие секс-терапевтические рекомендации с учетом индивидуальных особенностей данной пары. Для успешного возобновления сексуальных контактов предложен прием антидепрессантов в сочетании с ингибитором фосфодиэстеразы типа 5 (Ягубов М.Л., 2009[1]).

Силденафил внутрь, независимо от приема пищи, в дозе 12,5 мг 1 раз в сутки в течение 30 дней.

Указанный метод способствует параллельно с улучшением эмоционального состояния пациентов восстановлению эректильной функции, что придает им уверенность и дает возможность успешно осуществить половые акты.

На современном этапе существует определенный алгоритм лечения больных сексуальными дисфункциями, возникающими в процессе психотропной терапии. Первый шаг — информирование пациентов о механизмах развития сексуальных нарушений, возможности их самостоятельной редукции при адаптации организма к лечению, о доброкачественном их характере. При сохранении сексуальных нарушений следующий шаг заключается в уменьшении дозы препарата. Если психическое состояние больного позволяет снизить дозу, рекомендовано рассмотреть возможность замены психотропного средства на другое с минимальным побочным влиянием на половую функцию. При неэффективности указанных мероприятий на этапе поддерживающей терапии проводят коррекцию сексуальных нарушений с учетом возможного механизма их возникновения.

В качестве фармакологической коррекции применяют агонисты дофамина, адаптогены, ноотропы, стимуляторы обменных и метаболических процессов.

- **Агонисты дофамина:**

  Амантадин внутрь после еды в дозе 50 мг 2 раза в сутки не позднее 16 ч в течение 3–4 нед.

  Бромокриптин внутрь во время еды в дозе 1,25–2,5 мг 1–3 раза в сутки в течение 3–4 нед.

  Селегилин внутрь во время еды в дозе 5 мг в 2 приема за завтраком и в обед в течение 3–4 нед.

- **Адаптогены:**

  Спеман® внутрь, независимо от приема пищи, по 257 мг 3 раза в сутки в течение 4–5 нед.

  Тентекс форте® внутрь, независимо от приема пищи, по 471 мг 3 раза в сутки в течение 4–5 нед.

- **Ноотропы:**

  Холина альфосцерат внутрь после еды по 400 мг утром и днем в течение 1 мес.

  Пиритинол внутрь после еды по 200 мг 3 раза в сутки в течение 6–12 нед.

  Метилэтилпиридинол внутрь после еды по 250 мг 2–3 раза в сутки в течение 6 нед.

- **Стимуляторы обменных и метаболических процессов:**

  Сульбутиамин внутрь после еды по 200 мг 2 раза в сутки в течение 4–5 нед.

Помимо фармакотерапевтической коррекции с пациентами при необходимости для решения проблем межличностных

---

[1] Патент на изобретение № 2345760 от 10.02.2009 г. «Способ лечения расстройства полового влечения у мужчин», автор М.Л. Ягубов, 2009 г.

отношений приводит секс-терапию, парную и супружескую и психотерапию.

Оценка эффективности лечения

На фоне фармакотерапии первыми редуцируются аффективные расстройства. Уже на этом фоне появляется интерес к сексуальной активности с учащением спонтанных эрекций. Сексуальная предприимчивость повышается на втором этапе терапии и сопровождается дальнейшим улучшением психического состояния с нивелированием выраженности патологических ощущений. На начальных этапах психофармакотерапии у части больных может наблюдаться некоторое усугубление сексологической симптоматики в виде урежения и ухудшения эрекции и затруднения семяизвержения с последующим улучшением, начиная со 2–3-й недели лечения. После первой и второй недели терапии больные отмечают улучшение сна, повышение настроения, активности и успокоение. Пациенты начинают оптимистичнее оценивать возможность начала или возобновления половой жизни. На последующих этапах психофармакотерапии в сочетании с психотерапией улучшаются, наряду с психическим состоянием, и показатели сексуальной активности. Возобновляются спонтанные эрекции, они возникают чаще и сильнее, даже у тех больных, у которых отмечается их исчезновение в начале психофармакотерапии. Порой улучшение спонтанных эрекций сопровождается появлением ранее присущего либидозного сопровождения. За улучшением спонтанных эрекций следуют положительные изменения и качества адекватных эрекций.

Улучшение наблюдается и со стороны эякуляторной функции. На фоне проводимой антидепрессивной терапии различная степень ускорения семяизвержения сменяется его замедлением, а состояние ретардации и анэякуляции улучшается проведением активирующей терапии. Повышается яркость фрикционных и оргастических ощущений.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Среди нежелательных явлений на фоне приема психотропных средств (нейролептиков, антидепрессантов, транквилизаторов) наиболее часто (>10%) отмечаются сухость во рту, запор, сонливость, тремор, головокружение, головная боль, усталость, тошнота, инсомния, диспепсия, нервозность, миоклонус, повышение массы тела, нарушение зрения, фарингит, нарушение мочеиспускания, миалгия, диарея, анорексия, абдоминальная боль, повышение аппетита и дисменорея. Нарушения сексуальной функции также относят к часто наблюдаемым побочным явлениям. Тактика мероприятий по их устранению описана выше.

Реже (<10%) встречаются ринит, извращение вкуса, повышенная потливость, парестезия, нарушение памяти, тревожность, приливы крови к лицу, кожная сыпь, судороги, ортостатическая гипотензия, рвота, метеоризм, синусит, кашель, инфекции, боль в спине, нарушение менструального цикла, зуд, заболевания зубов, нарушение концентрации внимания, усиление депрессии, учащенное мочеиспускание, повышение артериального давления (АД), сердцебиение, тахикардия, боль в груди, лихорадка, боль, пурпура, анемия, зевота, кошмарные сновидения, спутанность сознания, ажитация, мигрень, слезотечение, артралгия, деперсонализация, раздражительность, эмоциональная лабильность, бронхоспазм, носовое кровотечение, диспноэ, ларингит, желудочно-кишечные заболевания, дисфагия, жажда, мидриаз, задержка мочи, нарушение аккомодации, дизурия, цистит, вагинит, лейкорея, увеличение и болезненность молочных желез, дерматит, акне, сухость кожи, озноб, средний отит, панические реакции, агрессивность, парез, астения, конъюнктивит, анизокория, блефароспазм, вестибулярные нарушения, эзофагит, отрыжка, язвенный стоматит, аменорея, мышечная слабость.

Среди часто возникающих нежелательных явлений при приеме адаптогенов

следует выделить диарею, бессонницу, головную боль, нервозность, тошноту, рвоту, тахикардию, возбуждение, повышение АД, носовое кровотечение, гипогликемию и кожные аллергические реакции.

Побочные явления при приеме предложенных ноотропных средств (холина альфосцерат, пиритинол, метилэтилпиридинол) наблюдаются очень редко и проявляются нарушением сна, повышенной возбудимостью, головной болью, головокружением, тошнотой, рвотой, диареей, потерей аппетита, изменением вкусовой чувствительности и аллергическими реакциями.

Прием агонистов дофамина может сопровождаться нежелательными явлениями в виде тошноты, рвоты, сухости во рту, запоров, диареи, нарушения функций печени, головокружения (обычно на первой неделе лечения), головной боли, сонливости, психомоторного возбуждения, галлюцинаций, дискинезии, снижения остроты зрения, ортостатической гипотензии, аритмии. В отдельных случаях при длительном применении может возникнуть синдром Рейно (особенно у предрасположенных пациентов).

При приеме силденафила в предложенной дозе (вдвое меньше малой терапевтической) побочные явления не возникают или возникают очень редко в виде прилива крови к лицу, головной боли, заложенности носа. Эти явления носят транзиторный дозозависимый характер и по мере адаптации к лечению или при снижении дозы самостоятельно редуцируются.

Ошибки и необоснованные назначения

Наиболее часто ошибки и необоснованные рекомендации связаны с неправильным назначением лекарственных средств на основании жалоб пациентов на расстройство эрекции и оргазма:

- внутрикавернозные инъекции вазоактивных препаратов (алпростадил, папаверин), которые могут осложняться приапизмом и фиброзом белочной оболочки полового члена;
- назначение йохимбина гидрохлорида и ингибиторов фосфодиэстеразы типа 5 (при отсутствии полового влечения эти препараты не приводят к улучшению эректильной функции);
- назначение андрогенных лекарственных средств (при отсутствии гормональных нарушений применение андрогенов не ведет к усилению полового влечения).

Кроме того, ошибочна терапия расстройств полового влечения без учета основного заболевания и при отсутствии патогенетической терапии.

Прогноз

Адекватная терапия, как правило, приводит к нормализации полового влечения за исключением случаев сохранения конфликтных и дисгармоничных отношений в паре, тяжелых психических заболеваний, требующих массивной психофармакотерапии.

Сексуальные дисфункции, связанные со второй фазой цикла сексуальных реакций

Нарушения, связанные со второй фазой цикла сексуальных реакций, включают:

- отсутствие генитальной реакции в виде расстройства эрекции у мужчин;
- сухость влагалища, или отсутствие смазки (любрикации) у женщин.

Эпидемиология

В структуре сексуальных нарушений эректильная дисфункция занимает ведущее место как по частоте возникновения, так и по социальной значимости. Наибольшее число случаев обращения мужчин за сексологической помощью связано с эректильными дисфункциями. Частота расстройств эрекции увеличивается с возрастом, составляя от 5 до 8% у молодых мужчин и достигая 75–80% к 80 годам

(Masters W., Johnson V., Kolodny R., 1994). По данным ВОЗ, каждый десятый мужчина старше 21 года страдает расстройством эрекции, а каждый третий мужчина старше 60 лет вообще не способен выполнить половой акт.

Частота расстройства генитальной реакции у женщин встречается реже, чем у мужчин. По данным опроса NHSLS (от англ. National Health and Social Life Survey — Исследование национального здоров[illegible] жизни, 1994 г.), 19% женщин [illegible] у себя проблемы с увлажнением влагалища. С возрастом после наступлением менопаузы этот показатель существенно увеличивается.

Классификация

Различают следующие формы расстройства генитальной реакции у мужчин (расстройства эрекции) и женщин (расстройства любрикации):

- психогенная;
- органическая;
- смешанная.

Этиология и патогенез

Причины расстройств генитальных реакций весьма многочисленны и связаны с нарушениями в различных системах, обеспечивающих генитальные реакции (психическая сфера, нервная, эндокринная, мочеполовая, сосудистая системы), или их сочетанием. Психогенные расстройства возникают в результате системного взаимодействия ряда негативных факторов. Неблагоприятные условия для проведения полового акта, страх перед нежелательной беременностью партнерши, физическая усталость и психическое переутомление, алкогольное опьянение, межличностные конфликты в паре и другие факторы могут привести к сексуальным срывам. Расстройства эрекции, впервые возникнув под влиянием ситуационных факторов, ведут к гиперконтролю интимного сближения, который способствует нарушению [illegible]твенного течения полового акта и [illegible] самым, провоцирует новые сексуаль[illegible] срывы. В свою очередь, повторные неудачи при попытках коитуса вызывают у таких мужчин навязчивые опасения оказаться несостоятельными при очередной близости, которые достигают своего максимума в интимных ситуациях, формируя порочный круг. Отсутствие регулярной половой жизни и доброжелательных партнерских отношений у личностей тревожного и эмоционального типа с характерной для них нерешительностью и неуверенностью делают их уязвимыми в любой непривычной ситуации с большой вероятностью возникновения функциональных расстройств и болезненного реагирования на это.

Органические эректильные расстройства могут быть связаны с недостаточностью артериального и венозного кровообращения полового члена, нейропатией, гормональными (гипогонадизм, гипотиреоз, гиперпролактинемия) нарушениями или изменениями полового члена, приводящими к его деформации (болезнь Пейрони). Помимо этого, к нарушению эрекции могут привести побочные эффекты некоторых лекарственных средств (нейролептиков, антидепрессантов, транквилизаторов и др.). Периферические механизмы действия психотропных средств обусловлены их влиянием на вегетативную нервную систему, которая регулирует сексуальные реакции (эрекцию, эякуляцию, любрикацию и оргазм). Холинолитическая их активность вызывает эректильные и оргазмические нарушения, α-адренергическая блокада — приапизм и эякуляторные расстройства.

Причиной расстройства любрикации у женщин могут быть психогенные факторы в виде конфликтных и дисгармоничных отношений в паре, неприятия партнера и отсутствия желания близости с ним, недостаточного возбуждения из-за неадекватной и кратковременной стимуляции, а также неблагоприятной ситуации, вызывающей у женщины различные опасения (страх нежелательной беременности и др.). Причиной органической природы расстройства любрикации у женщин

могут быть воспалительно-инфекционные заболевания, их осложнения (спайки и др.), гормональные нарушения (дефицит эстрогенов, например, после менопаузы, гипотиреоз, гиперпролактинемия) и побочные эффекты лекарственных препаратов (аналогичные механизмам расстройства эрекции и оргазма у мужчин).

Клинические признаки и симптомы

Недостаточность генитальной реакции, расстройство сексуального возбуждения или эректильное расстройство (F52.2) проявляется в виде нарушения эрекции у мужчин и сексуального возбуждения у женщин. Неспособность мужчины достигать или поддерживать эрекцию полового члена, достаточную для проведения полового акта, принято называть эректильной дисфункцией.

Наиболее распространенная причина функциональных расстройств эрекции — синдром тревожного ожидания сексуальной неудачи. В одних случаях тревожное ожидание сексуальной неудачи, сопровождаемое внезапной потерей эрекции, возникает лишь в определенных условиях или с определенной женщиной. В других — тревожное ожидание может быть постоянным, т.е. сопровождать каждую попытку полового акта с любой женщиной. Если навязчивые опасения сексуального срыва достигают степени уверенности, возникает коитофобия, исключающая любые попытки вступления в интимные отношения. При длительном течении коитофобии нередко происходит снижение либидо, изменение поведения пациентов как отражение защитных механизмов, в том числе рационализации (обесценивание значимости половой жизни, переключение на другую форму активности).

Одна из форм расстройств эрекции — **приапизм**, для которого характерна длительная эрекция полового члена с ощущением дискомфорта и выраженной болью. При приапизме не происходит отток крови от полового члена. Различают острый, нуждающийся в экстренной хирургической помощи, и хронический (ночной перемежающийся) приапизм. Патология может быть следствием интоксикации, органических заболеваний (травма головного и спинного мозга), воспалительных процессов, новообразований и посттравматических изменений полового члена, в частности пещеристых тел; а также может быть спровоцирована интракавернозными инъекциями вазоактивных препаратов и приемом некоторых лекарственных средств.

Проявления нарушений генитальных реакций у женщин (отсутствие любрикации, т.е. увлажнения влагалища при сексуальной стимуляции):

- отсутствие увлажнения с любым партнером;
- увлажнение, не достаточное для обеспечения субъективных приятных ощущений при введении полового члена;
- нормальное увлажнение лишь в некоторых ситуациях (например, с определенным партнером, при мастурбации).

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Основная задача при обследовании пациентов с расстройством генитальных реакций — определить причины их возникновения, для чего применяют следующие методы.

- **Клиническое обследование**: уделяют внимание особенностям клинической картины расстройства (динамика возникновения нарушений, характер течения, связь с психотравмирующими факторами), личностным характеристикам пациентов, партнерской ситуации. Проводят осмотр половых органов, анализируют вторичные половые признаки. Пальпация и осмотр половых органов позволяют обнаружить признаки анатомических изменений, воспалительных заболеваний.
- **Гормональное обследование** проводят с целью исключения эндокринных причин: необходимо определить концентрацию тестостерона, эстрадиола, ЛГ, пролактина, ТТГ и тироксина.

- **Биохимическое обследование** с определением концентрации липидов, глюкозы, гликозилированного гемоглобина для исключения атеросклероза сосудов и сахарного диабета.
- **Инструментальное обследование**, включающее допплерографическое исследование сосудов полового члена с фармакологической пробой (используют препарат простагландина E_1 в дозе 10–20 мкг) с целью выявления нарушения артериального и венозного кровообращения. С целью исключения невропатий определяют рефлексы (кремастерный, кавернозный, кожно-брюшной).
- **Ночное мониторирование тумесценций** полового члена для дифференциальной диагностики психогенной и органической природы расстройства эрекции.
- При выявлении гормональных, урологических, неврологических нарушений показана **консультация соответствующих специалистов**.

Дифференциальная диагностика

Психогенное расстройство генитальных реакций диагностируют в случае отсутствия хронических соматических сопутствующих заболеваний (сердечно-сосудистых, эндокринных, неврологических) и лекарственной терапии, способных снизить сексуальную активность.

В пользу психогенного характера при отсутствии расстройства сексуального влечения свидетельствуют следующие признаки:

- сохранные спонтанные эрекции во сне и сразу после пробуждения;
- эрекция/любрикация при мастурбации;
- возникновение эрекции/любрикации при эротических ласках с ее последующим ослаблением при попытке интроитуса;
- появление эрекции/любрикации в ситуациях, провоцирующих сексуальное возбуждение, если исключается возможность половой близости;
- избирательность нарушений эрекции/любрикации (с конкретным партнером или в определенной ситуации).

При выявлении органической природы расстройства генитальных реакций необходимо проведение дифференциальной диагностики ее причин на основании инструментально-лабораторных методов исследования.

Клинические рекомендации

Терапия расстройств генитальных реакций (эрекции, любрикации) носит комплексный и поэтапный характер.

Первый этап лечебно-реабилитационных мероприятий включает в основном психотерапевтическую работу и направлен на устранение причин, приведших к сексуальной дезадаптации. Задержка психосексуального и сомато-сексуального развития, наблюдаемая у основной части больных, приводит к нарушению коммуникаций с лицами противоположного пола. С лицами противоположного пола у них складываются своеобразные, весьма узкие и ригидные взаимоотношения. Возникают затруднения при попытках познакомиться с понравившейся женщиной, ухаживать за ней, выражать свои чувства и желания, наконец, вступить с ней в интимную связь. Неудачи, преследующие пациентов с началом половой жизни, прежде всего связаны с трудностями коммуникации из-за отсутствия необходимых навыков общения с противоположным полом. В связи с этим основная часть этих больных не состоят в браке и не имеют регулярной половой жизни, поэтому у них не формируются адекватные представления об интимных отношениях и выборе потенциальной сексуальной партнерши. В ходе лечения совместно с пациентом врач-психотерапевт обсуждает основные критерии подбора наиболее подходящей партнерши (с учетом индивидуальной привлекательности женщины, особенностей характера, а не ее сексуальной доступности), вырабатывает оптимальную модель поведения на всех этапах сближения (от первого знакомства и платонического ухаживания до эротических ласк и полового акта). Практическую реализацию модели интимного сближения

пациент осуществляет постепенно на протяжении ряда встреч с женщиной.

У больных с конфликтными отношениями в браке используют техники супружеской терапии, включающие пояснение и видоизменение характера коммуникаций между супругами, исследование и сопоставление взаимных ожиданий и разногласий в паре, сосредоточение супругов на наиболее значимых проблемах в отношениях и возможных путях их решения, изменение стиля поведения, т.е. обучают партнеров более эффективному взаимодействию.

На втором этапе лечебно-реабилитационных мероприятий для усиления сексуальной активности в первой половине дня назначают общетонизирующие и стимулирующие средства. С этой целью применяют **одно** из поликомпонентных адаптогенных средств.

Спеман® *внутрь, независимо от приема пищи, по 257 мг 3 раза в сутки в течение 4–5 нед.*

Тентекс форте® *внутрь, независимо от приема пищи, по 471 мг 3 раза в сутки в течение 4–5 нед.*

Женьшень *внутрь независимо от приема пищи по 200 мг 2 раза в сутки 4–5 недель.*

Лишь на данном этапе оправданно назначение тонизирующих средств, так как их применение на первом этапе лечения без разрешения внутриличностных и межличностных проблем и создания адекватного представления о природе возникшего расстройства приводит к дополнительной фиксации на сексуальных проявлениях — ожиданию эффекта терапии, усилению тревожной симптоматики и усугублению расстройств как психического, так и сексуального состояния.

Третий этап лечебно-реабилитационных мероприятий направлен на сексуальную реадаптацию пары. С этой целью применяют методы когнитивно-поведенческой терапии, включающие сексотерапевтические рекомендации с учетом индивидуальных особенностей больных и партнерской ситуации. Для устранения тревожного гиперконтроля пациентов за состоянием половой сферы в интимных ситуациях и выведения из привычного для них состояния наблюдателя при попытках совершить коитус применяют техники мануально моделированной имиссии, парадоксальной интенции, мнимого запрета.

При недостаточности психотерапевтических мероприятий для коррекции тревожной и вегетативной симптоматики применяют за неделю до возобновления сексуальных контактов (в течение 10–14 дней) или ситуационно за 1–2 ч до полового акта **один** из следующих транквилизаторов.

Алпразолам *внутрь, независимо от приема пищи, в дозе 0,5–1 мг в сутки в 2–3 приема, длительность терапии определяют индивидуально.*

Гидроксизин *внутрь, независимо от приема пищи, в дозе 75–100 мг в сутки в 2–3 приема, длительность терапии определяют индивидуально.*

Тофизопам *внутрь, независимо от приема пищи, в дозе 50–100 мг 1–3 раза в сутки, длительность терапии определяют индивидуально.*

Медазепам *внутрь, независимо от приема пищи, в дозе 10–20 мг 2–3 раза в сутки, длительность терапии определяют индивидуально.*

Для успешного возобновления сексуальных контактов, в основном пациентам, которым не удается начать половую жизнь из-за отсутствия постоянных партнерш, за 1 ч до предполагаемого полового акта назначают препараты из группы ингибиторов фосфодиэстеразы типа 5, обеспечивающие достижение удовлетворительного напряжения полового члена и проведение полового акта. Используют **один** из следующих препаратов.

Силденафил *внутрь, независимо от приема пищи, в дозе 25–100 мг не чаще 1 раза в сутки по необходимости.*

Тадалафил *внутрь, независимо от приема пищи, в дозе 20 мг не чаще 1 раза в сутки по необходимости.*

Варденафил *внутрь, независимо от приема пищи, в дозе 5–20 мг не чаще 1 раза в сутки по необходимости.*

Назначать данные препараты лицам, страдающим сердечно-сосудистыми заболеваниями, необходимо с осторожностью. Противопоказание к назначению — одновременный прием нитратсодержащих препаратов.

С целью предупреждения возникновения побочных явлений (Ягубов М.И., 2007[1]) можно применять **комбинацию** следующих препаратов.

> ***Силденафил** внутрь, независимо от приема пищи, в дозе 12,5 мг 1 раз в сутки.*
>
> ***Викалин** внутрь по 1 таблетке в сутки.*

Данный способ позволяет в 2–4 раза снизить дозу дорогостоящего препарата и обеспечить необходимый терапевтический эффект (за счет дополнительного сосудорасширяющего действия келлина, корневища аира и простагландинов, синтезируемых под воздействием препаратов висмута), уменьшив вероятность побочных явлений. При недостаточной эффективности приема силденафила по указанной методике назначают один из ингибиторов фосфодиэстеразы типа 5 в терапевтических дозах (силденафил в дозе 25–100 мг, варденафил в дозе 5–20 мг, тадалафил в дозе 20 мг).

Пациентам с заболеваниями желудочно-кишечного тракта вместо приема указанной в предыдущей методике комбинации препаратов силденафил назначают иным путем (Ягубов М.И., 2009[2]).

> ***Силденафил** сублингвально, независимо от приема пищи, в дозе 12,5 мг 1 раз в сутки за 15 мин до предполагаемого полового акта.*

Преимущество сублингвального приема заключается в быстром попадании препарата в венозное кровообращение и затем в артериальное, минуя желудочно-кишечный тракт, где высокая доля вещества разрушается.

[1] Патент на изобретение № 2 345 778 от 26.04.2007 «Способ лечения расстройств эрекции у мужчин». Автор М.И. Ягубов, 2007 г.

[2] Патент на изобретение № 2 411 036 от 10.03.2009 «Способ терапии расстройств эрекции у мужчин». Автор М.И. Ягубов, 2009 г.

При установлении у пациентов субкомпенсированных сосудистых нарушений в половых органах проводится интенсивная терапия вазоактивными препаратами. С этой целью больным курсовым приемом (4–6 нед) назначают **комбинацию** ингибиторов фосфодиэстеразы типа 5 в малых дозах с сосудотропными средствами, позволяющими усилить их сосудорасширяющий эффект (Ягубов М.И., Кибрик Н.Д., 2006[3]).

> ***Силденафил** внутрь, независимо от приема пищи, в дозе 10 мг не чаще 1 раза в сутки в течение 1 мес*

или

> ***Тадалафил** внутрь, независимо от приема пищи, в дозе 3 мг не чаще 1 раза в сутки в течение 1 мес.*

+

> ***Пентоксифиллин** внутрь после еды в дозе 100 мг утром в течение 1 мес*

или

> ***Папаверин** внутрь после еды в дозе 40 мг утром в течение 1 мес.*

Данный способ позволяет за счет снижения дозы применять ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 курсом и без побочных эффектов.

Для усиления терапевтического эффекта можно использовать нейропептид даларгин (Ягубов М.И., Кибрик Н.Д., 2002[4]).

> ***Даларгин** внутримышечно в дозе 2 мг в сутки в течение 3–4 нед.*

За счет антиастенического, сосудорасширяющего и стимулирующего действия даларгина у пациентов улучшается эрекция, повышается половое влечение и сексуальная предприимчивость.

Больным со снижением чувствительности в области половых органов назначают **одно** из средств, действующих в области периферических нервов.

[3] Патент на изобретение № 2 318 516 от 11.04.2006 «Способ лечения эректильной дисфункции у мужчин». Авторы М.И. Ягубов, Н.Д. Кибрик, 2006 г.

[4] Патент на изобретение № 2 180 591 от 20.04.2002 «Средство для лечения сексуальных дисфункций у мужчин». Авторы Ягубов М.И., Кибрик Н.Д., 2002 г.

***Галантамин** внутрь во время еды в дозе 4 мг утром и вечером в течение 10–15 дней.*

***Ипидакрин** внутрь во время еды в дозе 20 мг 3 раза в сутки в течение 15–20 дней.*

Включение в комплекс лечебных мероприятий локальной декомпрессии полового органа с нанесением крема химколин повышает эффективность терапии.

***Химколин** наносят на половой член или лобковую область и втирают, слегка массируя в течение 1–2 мин, 1 раз в сутки в течение 30 дней.*

Помимо этого, больным с устойчивой аффективной симптоматикой назначают транквилизаторы или антидепрессанты (**один** из указанных препаратов).

***Алпразолам** внутрь, независимо от приема пищи, в дозе 0,5–1 мг в сутки в 2–3 приема, длительность терапии определяют индивидуально.*

***Тразодон** внутрь, независимо от приема пищи, в дозе 50 мг 1 раз в сутки на ночь, длительность терапии определяют индивидуально.*

***Миансерин** внутрь, независимо от приема пищи, в дозе 15 мг 1 раз в сутки на ночь, длительность терапии определяют индивидуально.*

С учетом достигнутого в ходе терапии улучшения сексуальной функции уточняют оптимально-индивидуальный режим интимной близости, разнообразие позиций с учетом соматического состояния. Партнерскую пару ориентируют на видоизменение прежнего сексуального стереотипа, в частности увеличение продолжительности и расширение диапазона приемлемости ласк.

Терапию женщин с нарушением генитальных реакций (отсутствие увлажнения влагалища при сексуальной стимуляции) проводят в соответствии с природой расстройств. При психогенных расстройствах, обусловленных снижением полового влечения к конкретному партнеру вследствие конфликтных и дисгармоничных отношений, применяют методы супружеской и поведенческой терапии (секс-терапии). При наличии сопутствующей невротической и депрессивной симптоматики, не корригируемой психотерапевтическими мероприятиями, короткими курсами (2–4 нед) назначают антидепрессанты или транквилизаторы (**один** из указанных препаратов).

***Тразодон** внутрь, независимо от приема пищи, в дозе 50 мг 1 раз в сутки на ночь, длительность терапии определяют индивидуально.*

***Миансерин** внутрь, независимо от приема пищи, в дозе 15 мг 1 раз в сутки на ночь, длительность терапии определяют индивидуально*

***Алпразолам** внутрь, независимо от приема пищи, в дозе 0,5–1 мг в сутки в 2–3 приема, длительность терапии определяют индивидуально.*

У женщин с установленным дефицитом половых гормонов применяют эстрогены в сочетании с любрикантами.

***Дидрогестерон + эстрадиол** внутрь, независимо от приема пищи, по 1 таблетке в сутки в течение 3 мес.*

Оценка эффективности лечения

Оценку эффективности проводят на основании субъективных данных, полученных от пациента и, если это возможно, от сексуального партнера. Помимо этого используют специальные опросники: СФМ (сексуальная формула мужская), СФЖ (сексуальная формула женская), ASEX (Аризонская шкала сексуальной функции, от англ. Arizona Sexual Experience Scale).

Осложнения и побочные эффекты лечения

Осложнения и побочные эффекты при приеме психотропных средств (нейролептиков, антидепрессантов и транквилизаторов) *см. в разделе «Сексуальные дисфункции, связанные с первой фазой цикла сексуальных реакций».*

Среди нежелательных явлений ингибиторов фосфодиэстеразы типа 5 (силденафил, тадалафил, варденафил) наиболее часто отмечают головную боль, «приливы», головокружение, диспепсию, зало-

женность носа, изменения зрения (легкое и преходящее; главным образом изменение цвета объектов, а также усиленное восприятие света и нарушение четкости зрения). Реже наблюдают бессонницу, астению, боли в животе, диарею, тошноту, артралгии, миалгии, повышение мышечного тонуса, фарингит, ринит, синусит, инфекции дыхательных путей и нарушение дыхания. В единичных случаях возникает приапизм.

Перед началом приема указанных препаратов следует провести обследование сердечно-сосудистой системы. При одновременном применении с нитратами гипотензивное действие последних усиливается.

С осторожностью следует использовать ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 у пациентов с анатомической деформацией полового члена (например, ангуляцией, кавернозным фиброзом или болезнью Пейрони) и людей с заболеваниями, предрасполагающими к развитию приапизма (серповидно-клеточная анемия, множественная миелома или лейкемия).

С осторожностью их следует применять у пациентов со склонностью к кровоточивости, при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения, при наследственном пигментном ретините.

При одновременном применении ингибиторов CYP3A4 (эритромицин, циметидин) целесообразно уменьшить дозу ингибиторов фосфодиэстеразы типа 5.

При приеме пентоксифиллина и папаверина может возникнуть ряд нежелательных явлений. Среди них наиболее часто отмечают тошноту, потерю аппетита, рвоту, диарею, ощущение переполнения в животе и боли в эпигастрии, головную боль, головокружение, а при применении высоких доз — понижение АД, тахикардию, стенокардию, нарушение сердечного ритма, покраснение лица.

Следует соблюдать осторожность при назначении их пациентам с выраженной артериальной гипотензией, склонностью к ортостатической гипотензии, при выраженном коронаросклерозе и церебральном атеросклерозе с артериальной гипертензией, пациентам с сердечной недостаточностью, нарушениями сердечного ритма, при язвенных поражениях желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и нарушении функций почек, а также больным, перенесшим оперативное вмешательство (риск возникновения кровотечений).

Прием галантамина и ипидакрина часто может сопровождаться следующими побочными явлениями: уменьшением аппетита, головокружением, головной болью, тремором, заторможенностью, сонливостью, брадикардией, тошнотой, рвотой, диареей, болью в области живота, диспепсией, усиленным потоотделением, реже — извращением вкуса, гиперсомнией, парестезией, атриовентрикулярной блокадой I степени, учащенным сердцебиением, приливами, снижением АД.

Вследствие свойственного ему механизма действия галантамин нельзя применять одновременно с другими холиномиметиками. С осторожностью следует использовать его при сердечно-сосудистых заболеваниях, у пациентов с повышенным риском развития язвенной болезни, например имеющих язвенную болезнь в анамнезе или предрасположенных к ней, бронхиальной астмой или обструктивной болезнью легких, пациентов с обструкцией мочевых путей, а также у пациентов, которые недавно перенесли операцию на мочевом пузыре.

Ошибки и необоснованные назначения

Наиболее часто ошибки и необоснованные рекомендации связаны с неправильным назначением лечебных мероприятий:

- необоснованное назначение внутрикавернозных инъекций вазоактивных препаратов (алпростадил, папаверин) с самого начала лечения может осложниться приапизмом и фиброзом белочной оболочки полового члена;
- назначение йохимбина гидрохлорида и ингибиторов фосфодиэстеразы типа 5 без психотерапевтических мероприятий при конфликтной партнерской ситуации обычно бывает неэффективным;
- андрогенные лекарственные средства при отсутствии гормональных нарушений не усиливают половое влечение и эрекцию;

- назначение стимулирующих средств (афродизиаков и др.) при наличии выраженной тревожной симптоматики и конфликтной партнерской ситуации не показано;
- протезирование полового члена не показано при психогенных расстройствах эрекции.

Кроме того, ошибочна терапия расстройств генитальных реакций без учета основного заболевания и при отсутствии патогенетической терапии.

Прогноз

В связи с парностью сексуальной функции прогноз терапевтических мероприятий во многом зависит от партнерской ситуации. Адекватная терапия, как правило, приводит к нормализации сексуальной функции, за исключением случаев сохранения конфликтных и дисгармоничных отношений в паре, тяжелых психических и соматических заболеваний.

Сексуальные дисфункции, связанные с третьей фазой цикла сексуальных реакций

К нарушениям, связанным с третьей фазой цикла сексуальных реакций, относят следующие расстройства:

- задержка или отсутствие оргазма у женщин;
- оргазмическая дисфункция, проявляющаяся у мужчин отсутствием эякуляции;
- преждевременная эякуляция, при которой нередко снижена острота оргастических переживаний.

Эпидемиология

Частота встречаемости оргазмической дисфункции в популяции у женщин достигает 30%, у мужчин — 5%. По данным американской программы NHSLS (1994) среди женщин в возрасте от 18 до 24 лет лишь у 8% оргазм никогда не наступает, а в возрастной группе от 40 до 59 лет чувство оргазма совершенно незнакомо лишь 2% женщин. По этим же данным ускоренное семяизвержение встречается примерно у 30% мужчин в популяции

Классификация

Выделяют следующие **формы аноргазмии**:

- первичная (оргазм не испытывался никогда, ни в какой ситуации);
- вторичная (расстройство возникло после периода нормального функционирования);
- коитально-парциальная (при наличии клиторального оргазма в процессе самостимуляции или дополнительной стимуляции партнером);
- тотальная;
- абсолютная (во всех ситуациях и с каждым партнером);
- ситуационная (с определенным партнером).

Различают следующие **варианты преждевременной эякуляции**:

- абсолютная;
- относительная.

Этиология и патогенез

Причиной оргазмической дисфункции чаще всего являются задержка психосексуального развития, конфликтные и дисгармоничные отношения в паре, невротические и аффективные нарушения, расстройства личности, хронический алкоголизм, снижение или отсутствие полового влечения, девиации (например, гомосексуальные, садистские и др.), формирование определенного стереотипа сексуальных реакций вследствие дезадаптивных форм мастурбации. Среди органических причин можно выделить гипотиреоз, сахарный диабет, недостаточность половых гормонов, патологию органов малого таза, токсические влияния (алкоголь, наркотики), прием лекарственных средств, тормозящих

Клинические признаки и симптомы

Оргазмическая дисфункция

Код по МКБ-10 — F52.3.

Оргазм у мужчины функционально связан с семяизвержением. При расстройствах эта связь нарушается: половой акт не сопровождается семяизвержением (эякуляторное расстройство) или семяизвержение наступает без оргазма. Может наблюдаться стертое оргазмическое ощущение, снижение яркости и остроты ощущений, переживаемых ранее.

У женщин нарушение оргазма проявляется аноргазмией — неспособностью достигать оргазма в течение полового акта, несмотря на наличие сексуального возбуждения.

Способность к переживанию оргазма может нарушаться в различной степени, поэтому, помимо женщин, легко достигающих оргазма или вообще его не испытывающих, есть женщины, у которых эта способность нарушена в разной степени.

[illegible] дисфункции чаще всего [illegible] у женщин с преобладанием истерических, шизоидных и психастенических [illegible]. Первичная [illegible]

Нередко при попытках наладить сексуальную жизнь самостоятельно дефект [illegible] их, что приводит к снижению [illegible]альной активности и трудностям в [illegible]х с противоположным полом [illegible]аторами обращения могут быть [illegible] женщины, считающие, что [illegible] оргазма это признак неполноценности, так и их партнеры с целью [illegible] [illegible] ной значимости партнера. Женщины, не имеющие постоянного партнера, нередко уверены в том, что основной причиной семейно-сексуальной неустроенности является неспособность достичь оргазма, что, по их мнению, делает их сексуально непривлекательными.

Партнерская ситуация играет важную роль в возникновении оргазмической дисфункции у женщин, чаще всего коитальной аноргазмии. Отсутствие сексуальной культуры (эгоистическое стремление добиться собственного сексуального удовлетворения и игнорирование переживаний женщины) и наличие сексуальных проблем у партнера не создает благоприятных условий для переживания оргазма у женщин. Трудности в достижении оргазмических ощущений наблюдаются, когда женщина вступает в интимные отношения с мужчиной, не испытывая при этом к нему полового влечения (брак по расчету, по настоянию родных и др.), даже если ее устраивает их совместный быт, материальное обеспечение и культурные интересы.

Вторичная аноргазмия чаще всего возникает на фоне различных психотравмирующих ситуаций (супружеская измена, межличностные конфликты, аборты, в том числе по настоянию партнера, опасная беременность и роды, венерические заболевания и др.) и носит преимущественно парциальный характер (отсутствие [illegible]ального оргазма). Аффективные расстройства, нередко возникающие у [illegible], могут привести к снижению либидо, а следовательно, к низкой половой предприимчивости. Негативное отношение к партнеру, с которым связана психотравмирующая ситуация, приводит к сексуальной аверсии (отсутствие

полового влечения к конкретному партнеру) и возникновению ситуационной неврозами.

Преждевременная эякуляция

Код по МКБ-10 — F52.4.

Относительным считают преждевременное семяизвержение, при котором продолжительность полового акта соответствует физиологической норме (от 1 до 3 мин, или 30–60 фрикций), но недостаточна для получения оргастической разрядки партнерши. Абсолютное преждевременное семяизвержение наступает до истечения минуты с момента введения полового члена во влагалище.

Ускоренное семяизвержение чаще всего возникает при астенических состояниях невротической (неврастения) и органической (резидуально-органическое психическое расстройство) природы. Кроме того, преждевременное семяизвержение может наблюдаться после сексуальной абстиненции, в дебюте половой жизни, а далее закрепляться по невротическим механизмам. Формированию синдрома ожидания сексуальной неудачи способствуют фиксация на продолжительности полового акта, его кратковременность, сопровождаемая тревожной симптоматикой. Нередко мысли о возможном преждевременном семяизвержении в начале полового акта приводят сразу же к его наступлению, эякуляция наступает тем скорее, чем дольше мужчина стремится ее задержать. У этих пациентов наблюдается избирательность расстройства, т.е. с одной партнершей удается контролировать длительность полового акта, а с другой они не в состоянии это делать.

Для больных неврастенией характерна связь сексуальных нарушений с общеневротической симптоматикой. На фоне невротической симптоматики урежаются попытки интимной близости, вплоть до их прекращения. Осознание факта сексуальной несостоятельности приводит к фиксации на сексуальных проявлениях, наблюдается смещение акцента с невротических жалоб на сексуальные. На фоне сниженного сексуального влечения пациенты урежают половые контакты из-за чувства долга по отношению к партнерше, чтобы избежать обид и упреков с ее стороны, что дестабилизирует половую функцию. Снижение сексуальной активности вызывает неудовлетворенность партнерши, что приводит к конфликту в интимно-личностных отношениях. Нарастающее ухудшение межличностных отношений, вызванное сексуальной дезадаптацией супругов, являясь усугубляющим фактором, способствует ухудшению в сексуальной сфере и тем самым создает новые препятствия для нормализации половой функции. Происходит дальнейшее утяжеление состояния пациента с вовлечением других половых функций. На этом фоне пациенты отмечают также нарушение эрекции, эякуляции и бледность оргастических ощущений. По мере своего развития сексуальное расстройство занимает ведущее место в структуре невроза и усугубляет его течение вследствие дополнительной психотравматизации.

У больных с астеническими расстройствами легкой степени выраженности преждевременное семяизвержение вначале выступает единственной сексуальной патологией, а при присоединении патологической фиксации и тревожных опасений возникают и нарушения эрекции.

Ведущее место в клинической картине резидуально-органического психического расстройства занимает, помимо ускоренного семяизвержения, церебрастеническая симптоматика. Выявление патологических неврологических рефлексов (признаки избирательного вовлечения пирамидной иннервации дистальных отделов ног в виде инверсии рефлексогенных зон ахилловых рефлексов, избирательное снижение подошвенных рефлексов, нарушение глазодвигательной иннервации в виде анизокории) подтверждает органический генез сексуального расстройства.

Сексуальные дисфункции у больных с резидуально-органическими психическими нарушениями («Другие органические расстройства личности и поведения» по МКБ-10) возникают преимущественно с началом половой жизни.

Анамнез и рекомендуемые клинические шкалы оценки

Принципиальная задача при обследовании пациентов с расстройством предъявляемых жалоб сексуальных реакций включается в определении их причинно-следственных отношений. Обязательно оценивают состояние репродуктивной сферы, эндокринного обеспечения, психоневрологические и личностные особенности, характер партнерской ситуации. Необходим также учет половой конституции, а [illegible] индивидуального стиля сексуального поведения, [illegible] самого структурой личности. Основные методы исследования перечислены [illegible]

- **Клиническое обследование**. Выявляются клинические проявления психических и органических нарушений головного мозга, расстройств личности, соматических и эндокринных заболеваний. Анализируют темпы психосексуального развития, половую конституцию, устанавливают динамику возникновения и взаимосвязь сексуальной патологии с нарушениями других систем организма.
- **Гормональное обследование** проводят для уточнения роли эндокринных нарушений в возникновении расстройства: необходимо определить концентрацию тестостерона, эстрадиола, пролактина, ЛГ, ФСГ и ТТГ, тироксина и кортизола.
- **Инструментальное обследование** включает ЭЭГ, МРТ головного мозга для выяснения возможной органической природы имеющихся психических расстройств.

Дифференциальная диагностика

На основании ряда клинических и параклинических данных возможно проведение дифференциальной диагностики между психогенными (включая обусловленные психическими нарушениями) и органическими формами расстройства оргазма и эякуляции. Для психогенного расстройства характерны следующие признаки:

- [illegible]
- [illegible]
- [illegible]
- [illegible] в системах, обеспечивающих [illegible] ное функционирование [illegible] неврологических и эндокринных [illegible] тверждение результатами [illegible] но-инструментальных методов [illegible] вания;
- избирательность и рецидивирующий характер течения;
- улучшение сексуальной функции, наблюдаемое в процессе редукции психопатологической симптоматики на фоне психофармакотерапии, психотерапии и разрешения конфликтной ситуации в паре.

Кроме того, для ускоренного семяизвержения психогенного генеза характерны:

- установление нормальной продолжительности полового акта при регулярной половой жизни;
- значительное удлинение продолжительности полового акта при повторных актах.

Для органического расстройства оргазма и эякуляции характерно:

- возникновение сексуального расстройства на фоне проявлений органического заболевания;
- отсутствие расстройства оргазма и эякуляции при фармакогенных сексуальных дисфункциях до приема препаратов и возникновение после начала их употребления;
- наличие соматических заболеваний и органической патологии головного мозга;
- гормональные нарушения и изменения в головном мозге, подтвержденные данными лабораторно-инструментальных методов;

- тотальность и прогрессирующий характер течения;
- улучшение сексуальной функции на фоне устранения или уменьшения проявлений органического заболевания.

Клинические рекомендации

Оргазмические дисфункции

На начальных этапах лечебно-реабилитационных мероприятий при наличии аффективных расстройств психотерапевтические мероприятия должны быть направлены на их коррекцию, дезактуализацию переживаний, связанных с психотравмирующими обстоятельствами, формирование позитивного отношения к сексуальному партнеру, его поведению, преодоление опасений и страха одиночества, повышение самооценки и уверенности в себе, поиск и выработку конструктивных способов преодоления трудностей. При устойчивости к психотерапии в зависимости от характера психической патологии и вида аффективных расстройств назначают психотропные препараты. У пациенток с депрессивными и тревожно-депрессивными расстройствами применяют **один** из антидепрессантов со сбалансированным или противотревожным действием.

Тианептин *внутрь, независимо от приема пищи, в дозе 12,5–25 мг 1–2 раза в сутки, длительность терапии определяют индивидуально.*

Пипофезин *внутрь, независимо от приема пищи, в дозе 25–50 мг в сутки в 2–3 приема, длительность терапии определяют индивидуально.*

При тревожно-фобических нарушениях назначают **один** из транквилизаторов.

Алпразолам *внутрь, независимо от приема пищи, в дозе 0,5–1 мг в сутки в 2–3 приема, длительность терапии определяют индивидуально.*

Тофизопам *внутрь, независимо от приема пищи, в дозе 50–100 мг 1–3 раза в сутки, длительность терапии определяют индивидуально.*

При астенических явлениях показаны ноотропы и адаптогены.

- **Ноотропы:**

Пирацетам *внутрь во время приема пищи в дозе 200–300 мг утром и в обед в течение 1 мес.*

N-карбамоилметил-4-фенил-2-пирролидон *внутрь после еды в дозе 100–150 мг утром и в обед в течение 1 мес.*

- **Адаптогены:**

Настойка женьшеня *10% спиртовая внутрь по 15–25 капель за 30–40 мин до еды 2–3 раза в сутки в течение 3–4 нед.*

Жидкий экстракт элеутерококка *внутрь по 20–30 капель за 30 мин до еды 2–3 раза в сутки в течение 3–4 нед.*

Женьшень *в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, внутрь, независимо от приема пищи, в дозе 200 мг 2 раза в сутки в течение 4–5 нед.*

Когнитивно-поведенческая терапия, включающая секс-терапевтические мероприятия, служит составной частью лечения данных больных. У женщин с задержкой психосексуального развития проводится работа по формированию сексуального компонента либидо. Для этого анализируют роль различных факторов (личностные особенности, взаимоотношения родителей между собой и с ней, их взгляды на отношения полов в различные возрастные периоды, приобретенный в детстве или подростковом возрасте опыт и др.) в возникновении сексуальной дезадаптации. Основной акцент делают на повышении оценки собственной женственности, позитивном отношении к собственному телу, расширении коммуникативных навыков с противоположным полом, выстраивании конструктивных взаимоотношений вообще и с конкретным партнером в частности, устранении факторов, препятствующих регулярной половой жизни, изменении установившихся стереотипов сексуального поведения. Для устранения межличностных конфликтов, вызывающих или усугубляющих сексуальную дисгармонию в паре, применяют методики парной психотерапии. Для повышения реактивности эрогенных зон применяют техники чувственного фокусирования.

Преждевременная эякуляция

Тактика лечебно-реабилитационных мероприятий больных с ускоренным семяизвержением строится с учетом определяющей роли психической патологии и выявленных в ходе обследования [illegible], участвующих в ее формировании. В связи с этим основной акцент делают на психотерапии и фармакотерапии. У больных с преждевременной эякуляцией в рамках синдрома ожидания неудачи психотерапевтические мероприятия проводят в сочетании с секс-терапевтическими техниками («стоп-старт», совершение фрикционных движений в такт с дыханием) и приемами, известными из древнеиндийских источников (неоднократное сжатие мускулатуры анального сфинктера, которое может сочетаться с одновременным выполнением нескольких круговых движений плазных яблок, совершаемых мужчиной во время фрикций на высоте полового возбуждения, либо энергичное надавливание пальцем женщины на промежность мужчины при приближении эякуляции).

Больным с ускоренным семяизвержением в рамках неврастении помимо психотерапии и общеоздоровительных мероприятий (своевременный отдых, физические упражнения, плавание) назначают один из транквилизаторов или антидепрессантов в сочетании с ноотропными средствами.

- **Транквилизаторы:**
  - ***Алпразолам*** *внутрь, независимо от приема пищи, в дозе 0,125–0,25 мг в сутки в 1–2 приема, длительность терапии определяют индивидуально.*
  - ***Тофизопам*** *внутрь, независимо от приема пищи, в дозе 25–50 мг 1–2 раза в сутки, длительность терапии определяют индивидуально.*
  - ***Медазепам*** *внутрь, независимо от приема пищи, в дозе 5–10 мг 1–2 раза в сутки, длительность терапии определяют индивидуально*
- **Антидепрессанты.**
  - ***Пипофезин*** *внутрь, независимо от приема пищи, в дозе 25–50 мг 1–2 раза в сутки, длительность терапии определяют индивидуально*
  - ***Пирлиндол*** *внутрь, независимо от приема пищи, в дозе 25–50 мг 1–2 раза*
- **Н[illegible]**
  - [illegible] *15–30 мин [illegible] в сутки 6–12 нед.*
  - **Глицин** [illegible] *от приема пищи в [illegible]*

В связи с тем, что сексуальные нарушения у больных с резидуально-органическими психическими расстройствами связаны с астенодепрессивной симптоматикой, обусловленной органическим поражением головного мозга, в качестве основного метода терапии используют фармакотерапию. Объем и спектр принимаемых лекарственных средств зависит от клинической картины заболевания.

У больных с сексуальными расстройствами, обусловленными астеническими нарушениями легкой степени выраженности, эффективен экстракт листьев гинкго двулопастного (Кибрик Н.Д., Ягубов М.И., 2000)[1].

- ***Гинкго двулопастного листьев экстракт*** *внутрь во время или после еды в дозе 40–80 мг 3 раза в сутки в течение 2–3 мес.*

Препарат обладает уникальным фармакологическим действием на процессы обмена веществ на клеточном уровне и на реологические свойства крови и микроциркуляцию в головном мозге.

При недостаточной эффективности лечения [illegible] ситуационно применяют один из антидепрессантов.

- *Кломипрамин* [illegible] *от приема пищи, в дозе 25 мг 1 раз в сутки, длительность терапии определяют индивидуально*

[1] Патент [illegible] 2000 [illegible] лечения сексуальных расстройств диэнцефального генеза у мужчин. Авторы: Н.Д. Кибрик, М.И. Ягубов, 2000 г.

Пароксетин внутрь, независимо от приема пищи, в дозе 20 мг 1 раз в сутки, длительность терапии определяют индивидуально.

При наличии у больных с преждевременной эякуляцией выраженной церебрастенической симптоматики в схему лечения помимо гинкго двулопастного листьев экстракта добавляют **одно** из ноотропных средств **в сочетании** с антигипоксическим препаратом.

- **Ноотропы:**
  - *Пирацетам внутрь во время приема пищи в дозе 200–400 мг утром и в обед в течение 1 мес.*
  - *Пиритинол внутрь после еды в дозе 200–300 мг 3 раза в сутки в течение 6–12 нед.*
  - *Гопантеновая кислота внутрь через 15–30 мин после еды в дозе 250–500 мг в сутки в течение 6–12 нед.*
  - *Гамма-аминомасляная кислота внутрь до еды в дозе 250 мг 3 раза в сутки в течение 6–12 нед.*
  - *Аминофенилмасляная кислота внутрь после еды в дозе 250 мг 3 раза в сутки в течение 6–12 нед.*
  - *Деанола ацеглумат внутрь независимо от приема пищи в дозе 1 г утром и в обед в течение 6–12 нед.*
  - *Глицин сублингвально независимо от приема пищи в дозе 100 мг 3 раза в сутки в течение 6–12 нед.*
- **Антигипоксические средства:**
  - *Мельдоний внутрь, независимо от приема пищи, в дозе 250 мг утром и в обед в течение 6–12 нед.*

Больным с депрессивными нарушениями назначают **один** из антидепрессантов в зависимости от ведущего аффекта.

- *Тианептин внутрь, независимо от приема пищи, в дозе 12,5–25 мг 1–2 раза в сутки, длительность терапии определяют индивидуально.*
- *Тразодон внутрь, независимо от приема пищи, в дозе 50–150 мг 1 раз в сутки на ночь, длительность терапии определяют индивидуально.*
- *Миансерин внутрь, независимо от приема пищи, в дозе 15–30 мг 1 раз в сутки на ночь, длительность терапии определяют индивидуально.*
- *Кломипрамин внутрь, независимо от приема пищи, в дозе 25–75 мг 1–3 раза в сутки, длительность терапии определяют индивидуально.*

Оценка эффективности лечения

Оценку эффективности проводят на основании субъективных данных, полученных от пациента и, если это возможно, от сексуального партнера. Кроме того, используют специальные анкеты-опросники: СФМ (сексуальная формула мужская), СФЖ (сексуальная формула женская), ASEX (Аризонская шкала сексуальной функции).

Осложнения и побочные эффекты лечения

Нежелательные явления, возникающие при приеме антидепрессантов, транквилизаторов, ноотропов описаны в разделах, посвященных сексуальным дисфункциям, связанным с первой и второй фазой сексуальных реакций. Прием гинкго двулопастного листьев экстракта и мельдония редко сопровождается побочными эффектами. Возможные нежелательные эффекты включают преимущественно аллергические реакции (покраснение, высыпания, зуд, отек), диспептические явления, тахикардию, изменение АД, головные боли, головокружение, возбуждение и бессонницу. Ввиду возможного развития умеренной тахикардии и артериальной гипотензии следует соблюдать осторожность при комбинации с нитроглицерином, нифедипином, α-адреноблокаторами, гипотензивными средствами и периферическими вазодилататорами.

Ошибки и необоснованные назначения

Наиболее часто ошибки и необоснованные рекомендации связаны с неправильным назначением лечебных мероприятий:

- необоснованное назначение анестезирующих средств (спрей, крема), наноси-

[illegible]

- [illegible]
- [illegible]

[illegible] с анкетированием и в область [illegible] полового члена у мужчин с усиленным [illegible] который может сопровождаться различными осложнениями, занять методику можно применять не с самого начала лечения, а только при неэффективности других терапевтических мероприятий),
- назначение половых гормонов (не показано при отсутствии гормональных нарушений);
- протезирование полового члена.

Кроме того, ошибочна терапия оргазмических дисфункций и ускоренного семяизвержения без учета основного заболевания и при отсутствии патогенетической терапии.

Прогноз

Поскольку причиной расстройств третьей фазы цикла сексуальных реакций чаще всего являются задержки сексуального развития, девиантные тенденции, психические нарушения и органические заболевания необходимо проведение длительной терапии. Адекватная терапия при наличии доброжелательных партнерских отношений позволяет во многих случаях улучшить сексуальную функцию.

Сексуальные дисфункции, сопровождаемые болевыми ощущениями (вагинизм и диспареуния неорганического происхождения)

Вагинизм — судорожное сокращение мышц влагалища и тазового дна, приведение и сжатие бедер, препятствующие проведению полового акта.

Диспареуния — бо[illegible] в области половых органов, возникающ[illegible] сексуальных контактах.

Эпидемиология

Точных сведений о распространенности вагинизма и диспареунии нет. Однако известно, что болевые ощущения во время полового акта на протяжении нескольких месяцев и более отмечают у себя 14% женщин, а после оперативных вмешательств на женских половых органах боли при сексуальных контактах возникают примерно у 30% женщин.

Классификация

Варианты вагинизма:
- психогенный;
- органический (так называемый псевдовагинизм).

Формы диспареунии:
- психогенная;
- органическая.

Этиология и патогенез

Причиной формирования вагинизма становятся задержка психосексуального развития, неправильное воспитание (с ложными и негативными установками по отношению к сексуальной жизни и представлениями о мужчинах), болезненные гинекологические манипуляции, патологический страх боли с детства в сочетании с боязнью темноты, высоты, насекомых, грызунов и др., эмоциональная неустойчивость, дисморфофобические переживания. Также следует отметить, что вагинизм возникает чаще всего не только при насилии, болезненной дефлорации и грубом поведении партнера, а также при нерешительном, стеснительном поведении мужчин, которые характеризуются женщинами как любящие, заботливые, тактичные, уступчивые. Невозможность дефлорации и невозможность проведения полноценных половых актов не ухудшают межличностных

отношения, даже ставят женщину в привилегированное положение, требующее к себе более внимательного отношения.

Диспареуния чаще всего бывает проявлением аффективных (депрессивных), невротических (неврастении), соматоформных и шизотипических расстройств. Причиной психогенной диспареунии могут быть конфликтные и дисгармоничные отношения в паре, сексуальное насилие.

Органическую диспареунию вызывают воспалительные заболевания половых органов, спайки, рубцы, болезненные остатки девственной плевы, повреждения уретры и ануса, атрофия стенок влагалища из-за эстрогенной недостаточности или использования контрацептивов, прием некоторых лекарственных средств (транквилизаторов, антидепрессантов, антигистаминных препаратов). Невротические расстройства, нередко возникающие у больных с органической диспареунией, утяжеляют течение заболевания.

Клинические признаки и симптомы

Вагинизм неорганического происхождения (F52.5) проявляется в виде спазма мышц влагалища, в результате которого невозможно осуществить имиссию полового члена. Спазмы сопровождаются болевыми ощущениями. Вагинизм — функциональное расстройство, возникновению которого способствуют соматические и психические факторы. В тех случаях, когда обнаруживают органическую почву для болевых проявлений, речь идет о псевдовагинизме. У женщин, страдающих вагинизмом, часто встречаются различные виды невротических расстройств (тревожно-фобические, тревожно-депрессивные), а также различные виды специфических расстройств личности (шизоидные, истерические, тревожные).

Вагинизм обычно возникает с началом половой жизни.

Выделяют три степени выраженности [illegible]

- [illegible] спастическая реакция на [illegible] при введении полового члена, пальца или инструмента при гинекологическом исследовании;
- II степень — реакция наступает при прикосновении к половым органам или ожидании прикосновения к ним;
- III степень — реакция наступает при одном представлении о половом акте или гинекологическом исследовании.

Явления вагинизма могут возникать и после периода нормальной половой жизни, если по отношению к женщине было совершено сексуальное насилие, либо она испытывает сильные негативные чувства к своему партнеру. Без соответствующего лечения это может привести к серьезным супружеским конфликтам, возникновению сексуальных проблем у супруга и разрыву брачных отношений.

Диспареуния неорганического происхождения (F52.6) проявляется болевыми ощущениями при половом акте. Тяжесть проявлений зависит от наличия и степени выраженности психопатологических расстройств. Диспареуния чаще всего наблюдается у личностей с истерическими, тревожными и шизоидными чертами.

Недооценка психического состояния при возникновении диспареунии, вагинизма и назначение неадекватной терапии способствуют закреплению представлений о болевых ощущениях.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Для постановки диагноза вагинизма и диспареунии неорганического генеза необходимо проведение следующих исследований.

- **Клиническое обследование**: анализ характерных жалоб, анамнез, динамика расстройства. Особое внимание следует уделять психическому состоянию, особенностям личности не только пациенток, но и их партнеров. Также необходимо проанализировать темпы психосексуального развития, особенности воспитания в родительской семье, отношение к сексуальной сфере и характер партнерской ситуации.

- **Гинекологический осмотр** необходим для установления природы расстройства (психогенной или органической), степени выраженности. Необходимо обратить внимание на наличие признаков воспалительного заболевания, спаечных и атрофических процессов
- **Гормональное обследование** проводят для исключения эндокринных причин. Определяют концентрацию эстрадиола, прогестерона, ЛГ, ФСГ и ТТГ, пролактина, тироксина.
- **Лабораторно-инструментальное обследование** включает, помимо общих исследований, ультразвуковое и рентгенологическое исследование мочеполового аппарата, анализ на патогенные возбудители.

Дифференциальная диагностика

Вагинизм следует дифференцировать от псевдовагинизма, когда боль и сокращение мышц при попытке проведения полового акта обусловлены воспалительными и гинекологическими заболеваниями.

Диагноз «диспареуния» устанавливают в случае отсутствия вагинизма и расстройства генитальных реакций (нарушение любрикации).

Клинические рекомендации

Ведущий метод лечения вагинизма — психотерапия (рациональная, гипносуггестивная, поведенческая, супружеская). Проводят тренинги по поэтапному расслаблению мышц промежности с применением упражнений Кегеля и расширителей. При недостаточности психотерапевтических мероприятий больным с психическими нарушениями назначают транквилизатор, антидепрессант или нейролептик.

- **Транквилизаторы:**

  Алпразолам *внутрь, независимо от приема пищи, в дозе 0,25–0,50 мг 2–3 раза в сутки, длительность терапии 2–3 нед.*

  Тофизопам *внутрь, независимо от приема пищи, в дозе 25–50 мг 2–3 раза в сутки, длительность терапии 2–3 нед.*

- **Антидепрессанты:**

  Пароксетин *внутрь, независимо от приема пищи, в дозе 10–20 мг 1 раз в сутки, длительность терапии 2–3 нед.*

  Тразодон *внутрь, независимо от приема пищи, в дозе 50–100 мг 1 раз в сутки на ночь, длительность терапии 2–3 нед.*

- **Нейролептики:**

  Тиоридазин *внутрь, независимо от приема пищи, в дозе 10 мг 2–3 раза в сутки, длительность терапии 2–3 нед.*

  Перициазин *внутрь, независимо от приема пищи, в дозе 2,5 мг 1–2 раза в сутки, длительность терапии 2–3 нед.*

Для расслабления тазовой мускулатуры можно применять миорелаксанты (один из препаратов).

Баклофен *внутрь, независимо от приема пищи, в дозе 6 мг за 1,5–2 ч до предполагаемого полового акта, длительность терапии определяют индивидуально.*

Тизанидин *внутрь, независимо от приема пищи, в дозе 6 мг за 1,5–2 ч до предполагаемого полового акта, длительность терапии определяют индивидуально.*

В связи с преобладающей ролью психологических факторов и психической патологии при диспареунии ведущими методами лечения выступают психотерапия и психофармакотерапия.

При депрессивных расстройствах назначают один из антидепрессантов.

Мапротилин *внутрь, независимо от приема пищи, в дозе 10–25 мг 3 раза в сутки, длительность терапии определяют индивидуально.*

Кломипрамин *внутрь, независимо от приема пищи, в дозе 10–25 мг 3 раза в сутки, длительность терапии определяют индивидуально.*

Дулоксетин *внутрь, независимо от приема пищи, в дозе 60 мг 1 раз в сутки, длительность терапии определяют индивидуально.*

Амитриптилин внутрь, независимо от приема пищи, в дозе 25 мг 2–3 раза в сутки, длительность терапии определяют индивидуально.

При диссоциативном расстройстве ощущений, соматизированном, ипохондрическом, шизотипическом расстройстве назначают **один** из антидепрессантов в зависимости от ведущего аффекта **в сочетании** с нейролептиком.

- **Антидепрессанты:**

Пирлиндол внутрь, независимо от приема пищи, в дозе 25 мг 2–3 раза в сутки, длительность терапии определяют индивидуально.

Тианептин внутрь, независимо от приема пищи, в дозе 12,5–25 мг, 1–2 раза в сутки, длительность терапии определяют индивидуально.

Моклобемид внутрь, независимо от приема пищи, в дозе 50 мг 2–3 раза в сутки, длительность терапии определяют индивидуально.

Тразодон внутрь, независимо от приема пищи, в дозе 50–150 мг 1 раз в сутки на ночь, длительность терапии определяют индивидуально.

Миансерин внутрь, независимо от приема пищи, в дозе 15–30 мг 1 раз в сутки на ночь, длительность терапии определяют индивидуально.

Пипофезин внутрь, независимо от приема пищи, в дозе 25 мг 2–3 раза в сутки, длительность терапии определяют индивидуально.

- **Нейролептики:**

Тиоридазин внутрь, независимо от приема пищи, в дозе 50–100 мг в сутки в 2–3 приема, длительность терапии определяют индивидуально.

Сульпирид внутрь, независимо от приема пищи, в дозе 200–400 мг в сутки в 2–3 приема, длительность терапии определяют индивидуально.

Трифлуоперазин внутрь, независимо от приема пищи, в дозе 5–15 мг в сутки в сутки в 2–3 приема, длительность терапии определяют индивидуально.

Алимемазин внутрь, независимо от приема пищи, в дозе 25–40 мг в сутки в 2–3 приема, длительность терапии определяют индивидуально

Перициазин внутрь, независимо от приема пищи, в дозе 30–50 мг в сутки в 2–3 приема, длительность терапии определяют индивидуально.

Нейролептики при невротических и соматоформных расстройствах назначают в малых дозах, а при шизотипическом расстройстве — в средних. При выборе препарата учитывают как его активирующее действие, так и эффективность при патологических ощущениях.

Оценка эффективности лечения

Оценку эффективности лечения проводят на основании субъективных данных, представленных как самими пациентами, так и их партнерами. Возможно заполнение специальных анкет-опросников: СФМ (сексуальная формула мужская), СФЖ (сексуальная формула женская), ASEX (Аризонская шкала сексуальной функции).

Осложнения и побочные эффекты лечения

Нежелательные явления, возникающие при приеме антидепрессантов и нейролептиков описаны в разделах, посвященных сексуальным дисфункциям, связанным с первой и второй фазой сексуальных реакций. Среди побочных эффектов, возникающих при приеме баклофена и тизанидина следует отметить сонливость, головокружение, головную боль, слабость, уменьшение скорости реакций, психическое возбуждение, снижение АД, сердцебиение, тошноту, рвоту, запор и диарею, диспептические явления, боль в животе, задержку мочеиспускания, ощущение заложенности носа, мышечную боль, кожную сыпь, зуд. Эти явления носят дозозависимый характер и при снижении дозы препарата самостоятельно проходят.

Ввиду возможного развития умеренной тахикардии и артериальной гипотензии, следует соблюдать осторожность при комбинации с нитроглицерином,

[illegible]

[illegible] ошибки и необоснованные назначения

[illegible] и необоснованные режимы [illegible] связаны с неправильным назначением необходимых мероприятий.

- [illegible] анестезирующие [illegible]
- [illegible] дефорация не приводит [illegible] психопатологической симптоматики

Любая терапия вагинизма и диспареунии без учета патогенетических механизмов, способствующих их формированию, ошибочна и неэффективна.

Прогноз

Прогноз терапии вагинизма при отсутствии эндогенной психической патологии и доброжелательных партнерских отношениях благоприятный. Диспареуния чаще всего связана с выраженными психическими и соматическими заболеваниями, поэтому лечение может быть длительным и в ряде случаев неэффективным.

Расстройства сексуального предпочтения (парафилии)

Парафилии (нарушения сексуального предпочтения) — это, согласно современным подходам, необычные или причудливые образы или действия, которые могут быть настойчиво и непроизвольно повторяемыми и обычно включают в качестве наиболее предпочтительного для сексуального удовлетворения нечеловеческий объект, повторяющуюся активность с людьми, подразумевающую реальное или изображаемое страдание или унижение, или повторяющиеся сексуальные действия с партнерами без их согласия.

В психиатрии [illegible] виды парафилий, самые распространенные из которых упомянуты в МКБ-10.

Клинические признаки и симптомы

Расстройства сексуального предпочтения (парафилии) в МКБ-10 [illegible] рубрикой F65.

Общие диагностические критерии парафилии перечислены ниже.

- G1 — индивидууму свойственны периодически возникающие интенсивные сексуальные влечения и фантазии, включающие необычные предметы или поступки;
- G2 — индивидуум или поступает в соответствии с этими влечениями, или испытывает значительный дистресс из-за них;
- G3 — это предпочтение наблюдается минимум 6 мес.

Фетишизм

Код по МКБ-10 — F65.0.

Фетишизм — использование в качестве стимула для сексуального возбуждения и сексуального удовлетворения неодушевленного предмета. Многие фетиши — дополнения к человеческому телу, например предметы одежды или обуви. Другие фетиши могут характеризоваться особым материалом — резина, пластик или кожа. Также указывается, что значимость фетишей для индивида может варьировать — в некоторых случаях они служат просто для повышения сексуального возбуждения, достигаемого нормативным образом. В таких ситуациях на партнера, к примеру, надевается какая-нибудь особая одежда.

Диагностические указания содержат принцип, в соответствии с которым диагностика фетишизма осуществляется только в том случае, если фетиш служит наиболее значительным источником сексуальной стимуляции или обязателен для удовлетворительного сексуального ответа. Отмечается, что фетишистские фантазии встречаются часто, однако они не могут считаться расстройством до тех пор, пока не приводят к ритуальным действиям, которые столь непреодолимы

и неприемлемы, что препятствуют осуществлению полового акта и вызывают страдания у самого индивидуума. Указывается также, что фетишизм встречается почти исключительно у мужчин.

Фетишистский трансвестизм

Код по МКБ-10 — F65.1.

Это надевание одежды противоположного пола преимущественно для достижения сексуального возбуждения.

Указывается, что это расстройство необходимо дифференцировать от простого фетишизма. Основанием для их разграничения служит то, что при фетишистском трансвестизме переодевание или использование предметов нацелено на преобразование собственной внешности с приданием ей черт, свойственных противоположному полу. Отмечается, что обычно пациент надевает более одного предмета, зачастую полный комплект одежды с дополнением ее париком и косметикой, при этом достигается ощущение принадлежности к другому полу. Другое состояние, от которого необходимо дифференцировать фетишистский трансвестизм, — транссексуальный трансвестизм. Здесь необходимо помнить, что фетишистский трансвестизм имеет четкую связь с сексуальным возбуждением, а после достижения оргазма и снижения сексуального возбуждения обычно возникает сильное желание снять одежду. Указывается также на сообщения о фетишистском трансвестизме как о ранней фазе транссексуализма и предполагается, что в этих случаях он представляет собой стадию в развитии транссексуализма.

Эксгибиционизм

Код по МКБ-10 — F65.2

Эксгибиционизм — периодическая или постоянная наклонность к неожиданной демонстрации собственных половых органов незнакомым людям (обычно лицам противоположного пола) в общественных местах без предложения или намерений более близкого контакта. Обычно, хотя и не всегда, во время демонстрации возникает половое возбуждение, которое часто сопровождается мастурбацией. Указывается также, что эта наклонность может проявляться только в периоды эмоционального стресса или кризиса, перемежаясь длительными периодами без подобного поведения.

Выделяют несколько разновидностей.

- **Эксгибиционизм, садистический тип** (код по МКБ-10 — F65.21): больной максимальное удовлетворение получает, видя страх (испуг) жертвы.
- **Эксгибиционизм, мазохистический тип** (код по МКБ-10 — F65.22): больной максимальное удовлетворение получает при агрессивной реакции жертвы.
- **Эксгибиционизм неуточненный** (код по МКБ-10 — F65.29).

Вуайеризм

Код по МКБ-10 — F65.3.

Вуайеризм — периодическая или постоянная наклонность наблюдать за людьми, занимающимися сексом или интимными делами, например раздеванием. Отмечается, что это обычно приводит к половому возбуждению и мастурбации и осуществляется тайно от наблюдаемой особы, без желания обнаружить собственное присутствие и вступить в связь с лицом, за которым ведется наблюдение.

Педофилия

Код по МКБ-10 — F65.4.

Педофилия — постоянное или преобладающее сексуальное предпочтение детей, как правило, препубертатного или раннего пубертатного возраста. Указывается, что может существовать предпочтение определенного пола (девочки или мальчики), а могут быть привлекательны одновременно дети обоего пола.

Педофилия редко встречается у женщин. Указывается, что социально осуждаемые контакты между взрослыми и половозрелыми лицами юношеского возраста, особенно однополыми, тем не менее не обязательно являются проявлениями педофилии. Точно также однократное действие, в особенности, если его субъект сам юношеского возраста, не свидетельствует о постоянной и доминирующей наклонности, необходимой для постановки диагноза. Обязательным для установления диагноза считается достижение субъектом по меньшей мере

[illegible] разницы [illegible] объектов. Наряду с [illegible] что данная диагностическая [illegible] мужчин, которые [illegible] чтение взрослых сексуальных [illegible] постоянных [illegible] при установлении [illegible] педофилии при [illegible] к педофильному [illegible] диагноз педофилии может быть установлен в отношении мужчин, сексуально посягающих на собственных детей препубертатного возраста, в тех случаях, когда они обнаруживают домогательство к другим детям.

Садомазохизм

Код по МКБ-10 — F65.5.

Садомазохизм — предпочтение сексуальной активности, включающей причинение боли, унижение или установления зависимости. Если индивидуум предпочитает быть подверженным такого рода стимуляции (является реципиентом) — это мазохизм; если же он предпочитает быть ее источником — садизм. Отмечено, что часто человек получает сексуальное удовлетворение как от садистической, так и от мазохистской активности.

Упомянуто, что слабые проявления садомазохистской стимуляции обычно применяют для усиления в остальном нормальной сексуальной активности. В связи с этим дается указание использовать эту категорию лишь в тех случаях, когда садомазохистская активность служит основным источником сексуальной стимуляции или необходима для сексуального удовлетворения. В то же время указывается на трудности отграничения сексуального садизма от проявлений в сексуальных ситуациях жестокости или гнева, не связанных с половым чувством. Именно поэтому диагноз можно устанавливать лишь там, где насилие необходимо для эротического возбуждения.

Множественные расстройства сексуального предпочтения

Код по МКБ-10 — F65.6.

Данная категория предназначена для диагностики тех случаев, когда у человека наблюдается более одного нарушения сексуального предпочтения без четкого преобладания какого-либо из них. Предложено перечислять различные типы предпочтения и их относительное значение. Среди наиболее частых указано сочетание фетишизма, трансвестизма и садомазохизма.

Другие расстройства сексуального предпочтения

Код по МКБ-10 — F65.8.

Данная категория предназначена для диагностики множества других видов нарушения сексуального предпочтения и сексуальной активности, которые встречаются относительно редко. В качестве примеров перечислены непристойные телефонные звонки (**телефонная скатофилия**), прикосновение к людям и трение о них в многолюдных общественных местах для сексуальной стимуляции (**фроттеризм**), сексуальные действия с животными (**зоофилия**), сдавление кровеносных сосудов или удушение для усиления полового возбуждения (**аутоасфиксифилия**), предпочтение партнеров с какими-либо особыми анатомическими дефектами, например с ампутированной конечностью (**апотемнофилия**), **некрофилия**.

Включение этой категории оправдано тем, что эротическая практика слишком разнообразна, а многие ее виды встречаются слишком редко, чтобы использовать специальный термин для каждого из них. Глотание мочи (**уролагния**), пачкание испражнениями или уколы кожи или сосков, например, могут быть частью поведенческого репертуара при садомазохизме. Часто встречаются различного рода мастурбаторные ритуалы, причем крайние степени такой практики — вставление предметов в прямую кишку или мочеиспускательный канал, неполное самоудушение, происходящее в том числе при обычных сексуальных контактах, также относятся к патологии.

Будучи, с одной стороны, самостоятельной группой психических расстройств, с другой, парафилии выступают и в качестве отдельных симптомов других психических расстройств самого разного ранга.

Наиболее показательны в этом смысле диагностические указания к рубрике F07 «Расстройства личности и поведения, обусловленные болезнью, повреждением или дисфункцией головного мозга», среди которых дважды упоминаются расстройства сексуального поведения (предъявление неадекватных сексуальных притязаний без учета последствий или социальных условностей, гипосексуальность или изменение сексуального предпочтения). При том, что для установления достоверного диагноза требуется не более двух подобных признаков в дополнение к анамнестическим данным или другим свидетельствам дисфункции головного мозга, клиническая картина органического расстройства личности (например, личностного синдрома лимбической эпилепсии) формально может исчерпываться проявлениями аномальной сексуальности.

Наличие обсессивных мыслей «без внутреннего сопротивления» с сексуальным или агрессивным содержанием рассматривается как отдельный диагностический критерий шизотипического расстройства (F21). Наконец, диагностическим критерием пограничного типа эмоционально лабильного расстройства личности (F60.3) является «расстройство и неопределенность образа Я, целеполагания и внутренних предпочтений (включая сексуальные)». Хорошо известны случаи сочетания девиантной сексуальной активности с пароксизмальными состояниями при эпилепсии.

Девиантная сексуальная активность при височной эпилепсии может входить в структуру эпиприпадка и носить характер автоматизмов: описаны случаи эякуляции, сексуального возбуждения с соответствующими генитальными ощущениями; автоматизмы, «симулировавшие» картину эксгибиционизма, педофильные действия.

H. Gastaut, H. Collomb описывали эксгибиционистский акт не только как фазу психомоторного припадка, но и наблюдали случаи постиктального сексуального возбуждения при височной эпилепсии, сопровождавшегося непристойным поведением, эксгибиционизмом или сексуальным насилием. Поскольку такие акты в постприступном состоянии не повторялись, причину их появления видели в утрате моральных ограничений, вызванной постприступным помрачением сознания. Описаны эпилептические эквиваленты в виде сумеречных состояний с автоматизмами, которые приводили к внезапному сексуальному побуждению или к самоубийству, а правонарушения в виде полового насилия, эксгибиционизма чаще совершались после сумеречных состояний.

Неоднократно подчеркивалась тесная связь повреждения лимбической системы (связанной с сексуальной чувствительностью) с аномальным сексуальным поведением. Описаны перверзные формы сексуальности при повреждении миндалевидного комплекса, отвечающего за интеграцию эмоциональных выражений, характерных для сексуальной мотивации; синдром Клювера–Бьюси, включающий гиперсексуальность, повышенную оральность, психическую агнозию при поражении височной доли и лимбических структур (гиппокампа, миндалины); случаи эксгибиционизма и других форм патологии сферы инстинктов и влечений при поражении стриопаллидарной и лимбической системы.

Среди характерных для поражения лобно-базальной коры проявлений А.С. Шмарьян (1949 г.) называл судорожные состояния, сопровождаемые приступами резкого аффективного и сексуального возбуждения с эксгибиционизмом и «страстными позами» на фоне резких головных болей и хватательными движениями с последующим переходом в тонические судороги и длительный сон. Он также указывал, что нередко при базально-лобно-стволовых поражениях наблюдаются сумеречные состояния сознания с резким расторможением инстинктов и влечений, особенно полового, с выраженным приапизмом. Иногда в таких состояниях больные совершают насилие с непреодолимыми извращенными влечениями (в частности педофильными) с последующей полной или частичной амнезией.

Особое место занимает сочетание пароксизмальных эпилептических состояний

и оргазмоподобных переживаний. Исследования биоэлектрического потенциала коры головного мозга подтвердили сходство между электрическими разрядами во время эпилептического припадка и разрядами во время оргазма, что говорит об одних и тех же механизмах их возникновения независимо от различия вызвавших их причин. Известны случаи, когда оргазм вызывал эпилептический припадок, сексуальное возбуждение возникало в результате пароксизмального разряда (клинического припадка) или, наоборот, припадок провоцировала сексуальная активность.

Л.О. Бадалян с соавт. (1996) считают, что общим для сексуальных пароксизмов является возникновение во время приступа сексуальных переживаний, мыслей, ощущений, действий. Ими описаны не только пароксизмальные состояния, вызывающие сексуальные эксцессы, но и состояния с противоположной зависимостью, когда переживания сексуального характера могут провоцировать возникновение пароксизма. К последним они относят оргазмолепсию — эпилептические приступы в момент коитального оргазма, когда начало оргастических ощущений знаменует выключение сознания. К простым парциальным приступам авторы относят эпилептические приступы оргазма, описывая такие их отличия от физиологического оргазма, как возможность ощущения их больным локально, возникновение при отсутствии сексуальной стимуляции, невозможность подавления волевым усилием, нередкость сочетания с другими эпилептическими феноменами — судорожными и абдоминальными приступами, психосенсорными припадками. Чаще они возникают в самом начале приступа, могут сопровождаться движениями тела, сходными с таковыми при коитусе, при этом возможны утрата сознания и появление судорог по мере развития приступа, что свидетельствует о вторичной генерализации. Ведущую роль в генезе этих приступов придают опухолям височных долей правого полушария.

Л.О. Бадалян с соавт. предполагают, что в восприятии оргазма во время приступа играет роль память об ощущениях, возникающих при физиологическом оргазме. В отличие от женщин, у мужчин эпилептические приступы обычно протекают либо с эрекцией и эякуляцией, либо только с одним из этих компонентов и часто сопровождаются сексуальными автоматизмами в сумеречном состоянии сознания — эксгибиционизмом, мастурбацией, развратными действиями. Эпилептические сексуальные автоматизмы могут также являться и единственными проявлениями височного пароксизма в виде сумеречного помрачения сознания как эквивалента эпиприпадка, когда они не сопровождаются эротическими ощущениями, причем в этих случаях отсутствуют объективные признаки возбуждения (эрекция, эякуляция). Такие сексуальные автоматизмы М.М. Одинак и Д.Е. Дыскин рассматривают в одном ряду с иными автоматизмами — мимическими, речевыми, оральными, амбулаторными и др.

Состояния нарушенного сознания, в период которых имеют место девиантные сексуальные проявления, не исчерпываются эпилептическими пароксизмами. К.Г. Дорофеенко показал, что парафильный акт при гипоталамическом синдроме часто протекает на фоне измененного сознания, проявляющегося то в виде оглушенности, то в виде «ориентированных» расстройств сознания. Девиантные сексуальные действия сочетаются с диэнцефальными кризами различно: в одних случаях чередуются с ними, в других — представляют их начало, в третьих — входят в структуру криза и представляют собой как бы отдельный его симптом. Б.В. Шостакович, А.А. Ткаченко описывают эксгибиционистские акты при гипоталамическом синдроме, когда нарушение сознания носит мерцающий характер и сочетается с вегетативной симптоматикой.

Таким образом, с одной стороны, необходимо иметь в виду возможность возникновения поведенческих феноменов, внешне практически идентичных парафильным реализациям, однако имеющих иную психопатологическую природу. С другой стороны, нужно учитывать комор-

бидность парафилий: отмечается, например, их связь с другими нарушениями контроля импульса (расстройствами влечения в традиционном понимании), другими формами аддикции и обсессивно-компульсивными расстройствами. Известна также связь компульсивного сексуального поведения с генерализованными тревожными расстройствами и дистимиями.

Парафилии могут быть составной частью другого психического расстройства, тем не мене они могут приобретать самостоятельное значение. Современные представления доказывают существование парафилий как сложных клинических образований, характеризуемых, подобно иным видам психической патологии, различной степенью нарушения как аффективной, так и когнитивной сфер психики.

Выявляемые у лиц с парафилиями клинико-психопатологические расстройства прежде всего связаны с дизонтогенетическими состояниями, результатом чего служит недостаточное или искаженное усвоение норм поведения, затрагивающих сексуальную активность. Недостаточная интериоризация этих норм может быть следствием особых вариантов нарушенного развития, приводящих к обучению нестандартным формам сексуального поведения в результате расстройств самосознания.

В ходе исследования возрастной идентичности лиц с аномальным сексуальным поведением было установлено, что их отличает значимо более низкая выраженность черт зрелости при большей степени выраженности черт инфантилизма по сравнению с нормой. Пребывание в активном состоянии личностных структур, обеспечивающих регуляцию поведения на более ранних этапах онтогенеза, ведет одновременно к расширению поведенческого репертуара и к сужению возможности использования паттернов поведения взрослого человека со снижением уровня регуляции поведения со стороны социальных норм для зрелых возрастов. При этом лица с парафилиями обнаруживают характерные особенности, отличающие их от других обвиняемых в сексуальных правонарушениях. Например, пациенты с педофилией характеризуются большим инфантилизмом базовой возрастной идентичности и склонны оценивать структуру личности ребенка как содержащую выраженные черты зрелости

Незрелость психических структур, имеющих отношение к сексуальности (полового самосознания, полоролевой Я-концепции как относительно устойчивых представлений индивида о самом себе, о полоролевых стереотипах поведения), создает возможность отклонения от них за счет сниженного эмоционального к ним отношения или же за счет их искаженности или недифференцированности Я-концепция включает оценочный аспект самосознания, который неразрывно связан с понятием критичности.

При аномалиях сексуального влечения выявлены структурные и содержательные нарушения половой идентичности: ее фемининность, идентификация с женскими полоролевыми стереотипами, недостаточная эмоциональная усвоенность мужской половой роли (формальность представлений об образе мужчины, расхождение полоролевых предпочтений и полоролевых стереотипов), недифференцированность паттернов полоролевого поведения по маскулинности. Указанные особенности могут отражать и более ранние нарушения целостного самосознания, приводящие к диффузности, текучести «Я».

Дисгармоничная полоролевая социализация отражает недостаточно полимотивированный характер сексуального поведения, а следовательно, слабую его опосредованность. Формальность и атрибутивность представлений о половой роли может ограничивать мотивацию сексуального поведения, таким образом сексуальная деятельность из полимотивированной и опосредованной становится мономотивированной, приобретая более упрощенный и свернутый характер. Нарушения усвоенности половой роли могут отражаться на упрощении структуры сексуальных сценариев, обусловливая их стереотипизацию и ригидность. З. Старович указывает, что частой причиной сексуальных расстройств служат нарушения межличностной коммуникации

[illegible] преимущественно [illegible] на собственной [illegible] к лицам [illegible] партнера, нарушающие [illegible] к содержанию [illegible] феномен [illegible] волнения парафилии [illegible] познавания не только себя [illegible] реальности, но и определяется [illegible] которой является объект [illegible] партнера выступает [illegible] факторов, определяющих формирование сексуальности [illegible] поскольку в конечном итоге [illegible] самосознания и полоролевых стереотипов.

При восприятии жертв [illegible] педофилами-интроверсивными [illegible] оказалось, что они часто погружены в себя, извращают реакции жертвы, [illegible] ее желания и наслаждения, что отражает неспособность компетентно воспринимать состояние другого человека. Ригидные когнитивные искажения (неадекватные ожидания и искаженные когнитивные схемы) играют важную роль в возникновении сексуального насилия, поскольку относятся к самооправданиям, которые позволяют отрицать, минимизировать, оправдывать или рационализировать свое поведение.

Отношение сексуальных правонарушителей к женщинам и детям обычно традиционно и консервативно, оно согласуется с неукоснительным поддержанием представлений о сексуальных правах мужчин. Педофилы разделяют представления, узаконивающие сексуальную активность с детьми, они описывают детей в сексуальных терминах как желающих близости, не получающих вреда от сексуального контакта со взрослым. З. Старович отмечал, что многие гетеросексуальные педофилы при просмотре фотографий с изображением девочек усматривают в их поведении черты взрослого сексуального кокетства, и даже типичная детская мимика воспринимается ими в том же ключе. И.А. Кудрявцев, Е.Г. Дозорцева, М.Б. Симоненкова также показали нечеткость и слабую дифференцированность смыслового восприятия пола у лиц с искажениями психосексуальных ориентаций. Описана нечеткость восприятия половозрастных особенностей объекта сексуального влечения у испытуемых с пиофилией, что проявляется в приписывании ребенку [illegible] а также установлении ассоциативных связей между понятиями «Я» и [illegible] ной. Фрагментарность восприятия половых особенностей ребенка проявляется при выполнении рисуночных методик: при изображении «ребенка» педофилы часто рисуют его с игрушкой, [illegible] и т.д., т.е. подчеркивая тем самым «возраст» за счет внешних атрибутов.

Сексуальные правонарушители интерпретируют сексуальную информацию обычно в соответствии с их основными представлениями, что ведет к последующему сексуальному возбуждению. W.D. Murphy описывает 3 типа подобных процессов: оправдание действий в терминах этики или психологической потребности, минимизация вреда или снятие ответственности за последствия и, наконец, перемещение ответственности с себя на жертву. T. Ward с соавт. при анализе рассказов осужденных педофилов идентифицировали множество отличительных познавательных действий, отдельных от содержания, — описание, объяснение, интерпретация, оценка, отрицание, минимизация, т.е. разнообразные когнитивные действия, связанные с различными стадиями процесса аномальной активности (например, оценка происходит после сексуального преступления). Таким образом сексуальные правонарушители используют специфические стили обработки информации, делая причинные приписывания и суждения, что впоследствии обеспечивает искаженные воспоминания, которые служат укреплению представлений, существовавших прежде.

Обычно социально неуместное поведение приводит к переживанию негативных эмоций типа вины или стыда. Именно поэтому опыт отрицательного эмоционального состояния привел бы к прекращению поведения. Однако когнитивные нарушения приостанавливают процесс саморегуляции, в результате чего аномальное

[illegible] осуществляться без отрицательных эмоциональных реакций. T. Ward с соавт. отмечают дефицитарность эмоционального реагирования, неустойчивость регуляции поведения и нарушения проблем в качестве потенциальных последствий когнитивных нарушений. В результате центр внимания перемещается от абстрактных, сжатых, более высоких к конкретным, нижележащим уровням обработки, в силу чего когнитивные процессы более высокого уровня (подобно самооценке) отщепляются от поведения: «самосознание становится более конкретным, сосредоточивается на сенсациях и движении», субъект не оценивает свои ненормативные действия отрицательно. Фактически индивид концентрируется на положительных аспектах действия (например, сексуальном возбуждении, оргазме). Сосредоточение на непосредственных эффектах поведения вызывает отказ рассматривать возможные отрицательные последствия в долгой перспективе (например, судебное преследование, причинение ущерба жертве) и таким образом становится путем ухода от отрицательных эмоций.

Еще один важный компонент — нарушение эмпатических способностей. Дефицит сочувствия к жертвам также часто связывают с происхождением сексуальных аномалий. Важно, что он указывает на недостаток понимания ожиданий, желаний, состояний и потребностей других людей. Проблемы лиц с парафилиями в этих областях могут рассматриваться как частично являющиеся результатом дефицитарности в одном центральном механизме — способности оценивать психические состояния другого человека.

Сексуальные рецидивисты типа педофилов и серийных насильников демонстрируют дефицит способности приписывать психические состояния себе и другим в попытке понять и объяснить поведение, который проявляется в сексуальном нападении только при некоторых обстоятельствах. Правонарушители могут понимать свою неадекватность или интерпретировать поведение других людей лишь на абстрактном уровне. Они испытывают затруднения при оценке других людей как имеющих весьма различные ожидания и желания. Например, насильнику трудно понять, что женщина могла изменить свое намерение, хотя первоначально казалось, что она хотела близости. Педофил может интерпретировать поведение жертвы как выражение желания секса и ожидания, что секс приемлем или даже расценен жертвой как выгодный.

Индивидуум может адекватно оценивать психические состояния и обладать способностью приходить к правильным выводам, но по некоторым причинам будет не в состоянии делать их. Это может быть обусловлено воздействием других психологических или физических состояний или мотивационных факторов, например желания избежать отрицательной самооценки. Среди таких состояний — стресс, сильные отрицательные или положительные эмоциональные состояния, которые могут вредить функционированию и заставлять человека отказываться от использования знания психических состояний других людей в соответствующих контекстах.

Патология осознавания объекта выражается в деперсонификации, фетишизации и аутоэротизме, представляющих из себя последовательный ряд феноменов отстранения от реального объекта с погружением во внутренний мир девиантных переживаний.

Деперсонификация — феномен, отражающий нарушения в системе субъект-субъектных отношений и определяющий лишение субъективности объекта, чья роль сводится к значению предмета, стимула для воспроизведения особого аффективного состояния либо воображения, реализации внутренних побуждений, связанных с приверженностью определенным ситуациям. Деперсонификация может расцениваться как минус-феномен («выпадение»), при котором восприятие объекта страдает, во-первых, на уровне непосредственной перцепции, во-вторых, на уровне категориального обобщения.

Психологический механизм деперсонификации связан с изначальной неспособностью или незрелостью эмпатии либо

с утерей этой способности и состояниях искаженного сознания. Ее эффекты заключаются в облегчении манипулятивной активности и в возможности в ее ходе использовать объекты для экспериментирования с ними как с носителями определенных качеств.

Таким образом, деперсонификация становится механизмом субъект-объектных смещений. По отношению к деперсонификации иные феномены в определенном смысле вторичны.

Фетишизация, или символизм, — феномен, отражающий нарушения в системе субъект-объектных отношений и определяющий знаковую самодостаточность предметного выбора, осуществляемого по формальным свойствам объекта (либо чисто внешним, либо с опорой лишь на одно из них), а также использование заместителей, не совпадающих с замещаемыми по функциональным свойствам, но имеющих сходство в физических эффектах при фиксированном манипулировании с ними. Фетишизацию можно расценивать как плюс-феномен (появление в сознании того, что в норме отсутствует).

Выбор конкретного фетиша (свойства объекта) оказывается теснейшим образом связанным с теми категориями («живое–неживое», «мужское–женское», «детское–взрослое»), освоение которых составляет суть кризисных периодов становления идентичности и которые впоследствии становятся важнейшими конструктами самосознания.

Аутоэротизм — внешнее сходство объекта и субъекта. Эмоциональное соответствие между некоторыми сексуальными правонарушителями (например, педофилами) и их жертвами является известным фактом. Некоторые педофилы чувствуют себя более удобно и безопасно в кругу детей. Сложность взрослых взаимодействий может заставлять их чувствовать себя уязвимыми и неадекватными, неспособными понять их характер. Их влечение к детям поэтому бывает частично функцией чувства большей непринужденности и понятости. Способность предсказывать и объяснять детское поведение привела бы таких лиц к чувству большей эффективности и самоконтроля. Во большинстве случаев черты схо[illegible] субъекта и объекта сексуального влечения не совпадают.

Наряду с дизонтогенетическими проявлениями подразумевается также [illegible] квалификации парафилий на эго-дистонические или эго-синтонические, компульсивные или импульсивные варианты.

- **Эго-дистоническое** отношение к своему сексуальному влечению — наличие критики к нему, неприемлемости [illegible] чуждости. Для этого [illegible] осознавание его чуждости, наличие внутрипсихического конфликта. В психопатологическом аспекте речь идет о навязчивом, обсессивном характере влечения.
- **Эго-синтония** отражает слитность личности с аномальным влечением, невозможность критического отношения к нему и контроля над ним. Внутрипсихического конфликта при этом нет, действия приобретают характер импульсивных.
- **Сексуальная компульсивность** — чуждость возникающих побуждений, их аутохтонный, насильственный характер. Присутствует понимание неестественности и болезненности своих переживаний, влечение возникает непроизвольно, часто на фоне аффективных нарушений, возникшее желание быстро приобретает характер доминирующей идеи, имеет выраженную побудительную силу, препятствуя осуществлению привычных действий, сопровождается борьбой мотивов. Реализация влечения сопровождается субъективным чувством облегчения, которое вскоре сменяется ощущением неадекватности совершенного поступка, снижением настроения с идеями самообвинения и самоуничижения, переживанием стыда и раскаяния, вялостью и разбитостью.
- **Импульсивные расстройства** характеризуются тем, что сексуальное влечение возникает внезапно для больного, его реализации не предшествует внутренняя проработка и борьба мотивов, не будучи даже осознанным, оно реализуется часто без учета ситуации и обстановки. Этап выхода из этого состояния харак

ризуется кратковременным чувством [illegible]ечения и одновременно состоянием [illegible]лости, [illegible]

.Н. Разумовская в рамках исключительных состояний описывала случаи импульсивного воровства у фетишиста, сопровождавшиеся сексуальным возбуждением, изменением сознания (преимущественно аффективным сужением), «пробелами» в воспоминаниях, мимо[illegible]тью, неосознанностью совершаемых действий, имеющих автоматический характер.

Аддиктивный этап динамики парафилий с уходом от реальности, изоляцией от общества с постепенным упрощением отношения к самому себе характеризуется выработкой определенного аддиктивного ритма, фиксацией на заранее предсказуемой эмоции, которая достигается стереотипным образом, и, самое главное, — с достижением иллюзии контроля своих аддиктивных реализаций, когда поведение функционирует как самообеспечивающаяся система.

Термин «**сексуальная аддикция**» устанавливает сходство гиперсексуальной активности с химической аддикцией (алкогольной, лекарственной). P. Carnes (1989 г.) выделил ключевые аспекты поведения сексуального аддикта:

- озабоченность, когда мысли аддикта фокусируются на поведении;
- ритуализация, когда индивидуум следует однотипному методу подготовки к сексуальной активности;
- сексуальная компульсивность, когда сексуальное поведение становится неподвластным контролю индивидуума;
- стыд и отчаяние, возникающие в результате сексуального поведения.

A. Goodman сформулировал перечень диагностических критериев для сексуальной аддикции.

- Периодическая неспособность противостоять импульсам к специфическому сексуальному поведению.
- Нарастание ощущения напряжения, непосредственно предшествующего началу сексуального поведения.
- Удовольствие или облегчение во время осуществления сексуального поведения.
- По меньшей [illegible] пять [illegible] критериев:
  - частая озабоченность [illegible] поведением или [illegible] к нему активностью;
  - частое осуществление [illegible] поведения в более значительной степени или более длительный период, нежели предполагалось;
  - повторяющиеся усилия по уменьшению, контролю или устранению сексуального поведения;
  - много времени тратится на деятельность, связанную с сексуальным поведением, реализацией сексуального поведения, или на то, чтобы оправиться от его эффектов;
  - частое осуществление сексуального поведения, когда ожидается выполнение профессиональных, учебных, семейных или социальных обязанностей;
  - важная социальная, профессиональная или рекреационная активность откладывается или прекращается из-за сексуального поведения;
  - продолжение сексуального поведения, несмотря на знание об имеющихся постоянных или периодических социальных, финансовых, психологических или физических проблемах, связанных или возникающих вследствие сексуального поведения;
  - толерантность — потребность увеличить интенсивность или частоту сексуального поведения для достижения желаемого эффекта или ограниченный эффект при продолжающемся сексуальном поведении сходной интенсивности;
  - нетерпеливость или раздражительность в случае невозможности реализовать сексуальное поведение.
- Некоторые симптомы расстройства проявляются по меньшей мере один месяц или повторяются периодически в течение более длительного периода времени.

Согласно A. Goodman и P. Carnes, индивидуум может стать аддиктивным к любому виду сексуального поведения. Например, P. Carnes выделил три уровня

аддиктивного сексуального поведения. Первый уровень включает мастурбацию, гетеросексуальность, гомосексуальность и проституцию. Виды поведения этого уровня рассматриваются как нормальные, приемлемые или толерантные, когда осуществляются «умеренно». Второй уровень состоит из форм поведения, которые уже считаются противоправными, например эксгибиционизма и вуайеризма. Третий уровень включает инцест, злоупотребление детьми и изнасилование. Эти виды поведения описываются как имеющие серьезные последствия как для сексуального аддикта, так и для жертвы. P. Carnes подчеркивал, что указанные уровни представляют нарастание рискующего поведения.

Приближение аномального сексуального поведения по структуре к комплексу фиксированных действий, смещенной активности означает снижение его осознанности, когда преобладают безотчетные и непроизвольные аффекты. Последние при этом могут совершенно не соответствовать осознаваемым побуждениям, а потому восприниматься как абсолютно чуждые, насильственные образования. В этих условиях возможно формирование диссоциативных состояний по механизму дезинтеграции, который проявляется снижением уровня сознания (сужением сознания), т.е. переходом саморегуляции с уровня семантического сознания на уровень сенсорного сознания, а также нарушением интеграционных функций структуры «Я». Небольшая выраженность дезинтеграции приводит к колебанию уровня сознания и ослаблению тождества (своеобразия «Я»), когда, например, ведущую роль начинают играть внутренние информационные структуры, отражающие мир фантазии и мечты.

На возможность изменения сознания при парафильных реализациях указывал еще Р. Крафт-Эбинг. Приводя историю больного Верцени, прибегавшего к садистически-гомицидным актам, сопровождавшимся антропофагией, он писал, что тот «при совершении своих преступлений не сознавал, что вокруг него делается». К. Имелинский отмечал, что реализация девиантного сексуального влечения может сопровождаться психогенным сужением поля сознания. D. Burget, J.V. W. Bradford высказывали предположение, что среди сексуальных правонарушителей [illegible] или полностью амнезировавших [illegible] деяния, определенный процент занимают лица с органическими и психогенными диссоциативными расстройствами, и предлагали ввести специальный термин для их обозначения — «парафилические фуги», характеризующий внешне целенаправленное поведение при его действительной непроизвольности. Эти состояния рассматривают, с одной стороны, как близкие к психомоторным припадкам, с другой, в одном ряду с диссоциативными расстройствами. Согласно Е.Ю. Яковлевой, у лиц с парафилиями состояния, сопровождающие реализацию девиантного акта, часто отвечают критериям органического диссоциативного расстройства (F06.5) и представлены трансами, квалифицируемыми в соответствии с F44.3 («Трансы и состояния овладения»), а также F44.7 («Смешанные диссоциативные, или конверсионные, расстройства»), предполагающим кодировку состояний с различными сочетаниями нарушений сенсорной, моторной, мнестической сфер, нарушениями личностной идентичности.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагностику парафилий как нарушений сексуального предпочтения проводят согласно критериям МКБ-10. Однако эти критерии не отражают их патогенетических механизмов, без учета которых невозможно построение оптимальных стратегий и тактических приемов терапии. В целом же клиническая картина парафилий складывается из дизонтогенетических расстройств и проявлений нарушений сексуального предпочтения.

Определение показаний и противопоказаний к различным видам терапии у лиц с парафилиями и конкретно у данного

больного возможно после решения следующих задач:

- выявление актуальных особенностей психического дизонтогенеза;
- оценка характера влечения и отношения к нему;
- установление коморбидных расстройств;
- диагностика гиперлибидемии.

Нарушения психического развития у лиц с парафилиями могут проявляться в виде аутизма и парааутистических образований, патологического фантазирования, сверхценных образований, дисморфофобических (дисморфоманических) расстройств.

Следует учитывать следующие коморбидные расстройства, имеющие значение для подбора эффективной терапии:

- эмоциональные нарушения, возникающие перед, в процессе и после реализации парафильного акта;
- пароксизмальность расстройств сознания при реализации патологического сексуального влечения.

Для диагностики гиперлибидемии (патологически повышенного полового влечения) как фактора, ограничивающего произвольность регуляции сексуального поведения, в дополнение к клиническим проявлениям необходимо исследовать концентрацию тестостерона в плазме крови и оценить эндокринный статус.

На современном уровне лечение лиц с парафилиями должно быть комплексным и включать как психофармакологическое лечение, так и психотерапию.

Клинические рекомендации

Некоторые дизонтогенетические нарушения (детский аутизм и дисморфофобические расстройства) рассматривают как связанные с серотонинергическим дефицитом, при котором эффективны ингибиторы обратного захвата серотонина. Сохраняющаяся актуальность таких психопатологических образований, как патологическое фантазирование и сверхценности, может также служить показанием для терапии нейролептиками с учетом ведуще[illegible] ных психических [illegible] эмоциональных [illegible] дистимии, дисфорич[illegible] ные состояния) у дан[illegible] определять возможную ко[illegible] тидепрессантов и нейролеп[illegible] ализации аномального се[illegible] чения в пароксизмальных [illegible] показано применение ан[illegible]

Антидепрессанты

Большинство коморбидных [illegible] можно расположить в виде к[illegible] переходных форм по оси [illegible] ность–импульсивность», что им[illegible] ное значение для выбора терап[illegible] ского подхода. К более компульси[illegible] (в порядке убывания выражен[illegible] сят обсессивно-фобическое расстр[illegible] дисморфофобию. Патогенез этих [illegible] стройств связан с нарушением серот[illegible] нергической функции, а потому наиб[illegible] эффективной терапией будет примене[illegible] ние кломипрамина и селективных инги[illegible] биторов обратного захвата серотонина [illegible] флуоксетин в дозе от 10 до 80 мг в сутки [illegible] и сертралин в дозе от 25 до 250 мг в сутки.

К более импульсивным (в порядке убывания выраженности) относят нарушения контроля импульсивных влечений: патологическую игроманию, клептоманию, пироманию. В патогенезе этих расстройств несколько большую роль играют норадренергические механизмы, а следовательно, при них более эффективны антидепрессанты с преимущественно норадренергической активностью (мапротилин, амитриптилин) и нормотимические средства (соли лития, карбамазепин). Промежуточное положение занимают патологическое (компульсивное) влечение делать покупки и паническое расстройство. Патогенез этих расстройств обусловлен более сложными, смешанными серотонин- и норадренергическими механизмами, и при них, как правило, эффективны антидепрессанты из разных химических групп (ингибиторы моноаминоксидазы типа А, гетероциклические препараты и ингибиторы обратного захвата серотонина).

Нормотимики

Соли лития стимулируют пресинаптическое превращение L-триптофана в серотонин, поэтому целесообразно их применение при обсессивной половой дисфории и нарушениях половой идентичности, для которых, как и для обсессивно-компульсивных расстройств, характерен дефицит серотонинергических систем лимбической коры, базальных ганглиев и лобных долей.

Дозы и схемы лечения выбирают индивидуально.

Антиандрогены

В зарубежных странах у сексуальных преступников проводили терапию эстрогенами с целью снижения полового влечения, однако выраженные побочные эффекты, включая тромбоз, тошноту, увеличение молочных желез, канцероматозные изменения и феминизация, ограничивали их применение. В настоящее время из-за выраженных побочных действий эти средства применяют как препараты третьей линии после антиандрогенов-гестагенов и ингибиторов гонадотропных гормонов гипофиза. Механизм действия антиандрогенов-гестагенов заключается в ускорении метаболизма тестостерона в печени, блокировании интрацеллюлярных каналов метаболизма андрогенов и связывании адреночувствительных рецепторов в центральной нервной системе (ЦНС).

Общие тенденции в развитии медикаментозного эффекта следующие: в течение первого месяца приема препарата редуцируются признаки повышенной сексуальной возбудимости и расторможенности (если они были изначально), уменьшается склонность к мастурбациям, урежаются поллюции, утренние эрекции. В течение 2–3-го месяцев происходит редукция идеаторных компонентов аномального сексуального влечения: реже снятся эротические сны, реже появляются фантазии эротической направленности, происходит некоторое понижение общей активности, в ряде случаев отмечается сонливость. Больные ощущают чувство внутреннего облегчения, уменьшаются тревожность, внутреннее напряжение. К 4–5-му месяцу терапии наступает период стабильного психического состояния.

Исследование эффективности лечения антиандрогенами (ципротерон) в отношении психически больных, совершивших сексуальные правонарушения и находившихся на принудительном лечении в психиатрической больнице специального типа с интенсивным наблюдением, позволило определить психопатологические показания к их применению:

- шизофрения со смешанными аффективными и галлюцинаторно-параноидными расстройствами;
- органические расстройства личности с дисфорическими и смешанными аффективными расстройствами;
- умственная отсталость с дисфорическим синдромом.

Неэффективно применение ципротерона при апатических и психопатоподобных состояниях при умственной отсталости.

Ципротерон — антиандрогенный прогестин, который снижает концентрацию тестостерона, лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, повышает концентрацию пролактина в сыворотке крови, а также блокирует андрогенные рецепторы. Противопоказания к терапии ципротероном: пубертатный возраст, когда еще не закончено формирование костной ткани, гепатоцеллюлярная болезнь, тяжелые формы диабета, тяжелая артериальная гипертензия, рак (кроме рака простаты), тромбоэмболическая болезнь, заболевания сердца и надпочечников, тяжелое депрессивное расстройство, туберкулез, кахексия. Средняя доза препарата — 100–200 мг в сутки. Лечение проводят по схеме: в первые 10 дней 50 мг внутрь 2 раза в сутки, затем дозу увеличивают до прекращения сексуальных фантазий и редукции сексуального возбуждения под контролем концентрации тестостерона в плазме крови.

Ципротерон в форме масляного раствора по 300 мг в ампуле (3 мл) применяется по 3–6 мл 1 раз в 10–14 дней внутримышечно.

Медроксипрогестерон — прогестаген, который, ингибируя высвобождение лютеинизирующего гормона посредством

отрицательной обратной связи в рецепторах гипоталамуса, снижает секрецию тестостерона в яичках. Лечение проводят по схеме: 300–400 мг внутримышечно 1 раз в 10 дней; 1 раз в месяц осуществляют контроль концентрации тестостерона в плазме крови (норма для мужчин — 550 мкг в 100 мл плазмы). Далее в течение первого месяца используют препарат в указанной дозе, затем по 200 мг 1 раз в 15 дней в течение месяца, затем по 150 мг 1 раз в 15 дней в течение 2 мес.

Другой вид антиандрогенной терапии — применение ингибиторов гонадотропных гормонов гипофиза. Применяют леупролид* (агонист рилизинг-фактора лютеинизирующего гормона), который угнетает выработку лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов и не имеет таких осложнений, как прогестагены. Доза препарата — 7,5 мг/мес. Основной недостаток препарата заключается в том, что в течение первых 2–4 нед лечения отмечается увеличение секреции гонадотропинов и соответственно усиление тестикулярного стероидогенеза (выработка тестостерона и дигидротестостерона), при этом клинически отмечается гиперсексуальность. Для ликвидации этого эффекта назначают антиандроген с периферическим действием (флутамид) в дозе 750 мг в день, который подавляет активность тестостероновых рецепторов.

Другой препарат из этого же ряда — триптoрелин (гозерелин) — синтетический аналог гонадотропин-рилизинг-гормона. При начальном или прерывистом применении он стимулирует высвобождение из передней доли гипофиза ЛГ и ФСГ. При постоянном длительном использовании гозерелин ингибирует секрецию указанных гормонов и понижает содержание в сыворотке крови у мужчин тестостерона. Применяют гозерелин в дозе 3,75 мг/мес.

Мониторинг состояния при терапии антиандрогенами

Один раз в месяц в течение 3 мес и затем каждые 3–6 мес следует проводить биохимический контроль крови с определением активности ферментов печени. Каждые 6 мес нужно контролировать концентрацию пролактина и глюкозы в плазме крови, выполнять общий анализ крови, определять содержание кальция и фосфата в плазме крови, регистрировать артериальное давление и массу тела. Ежегодно проверяют плотность костной ткани.

Считается, что когнитивно-бихевиоральную психотерапию следует проводить у всех сексуальных преступников при высоком риске рецидива психотерапию проводят одновременно с терапией антиандрогенами, при низком риске комбинируют с ингибиторами обратного захвата серотонина и трициклическими антидепрессантами.

Оценка эффективности лечения

Исследования показали эффективность применения ципротерона в лечении парафилий, включая сексуальный садизм. Данные подтверждены рядом двойных слепых плацебо контролируемых исследований.

Было проведено исследование с участием 40 мужчин (большинство из них были педофилами), пролеченных медроксипрогестероном в дозе 400 мг один раз в неделю в течение различных периодов — от 6 мес до 12 лет; эти пациенты прошли также индивидуальную и групповую психотерапию. Контрольная группа состояла из мужчин, которые отказались от лечения лекарственными препаратами, но посещали сеансы психотерапии в течение такого же периода времени. Повторно совершили сексуальные преступления 18% из тех, кто принимал лечение лекарственными препаратами (35% после прекращения приема препарата), по сравнению с 55% участников контрольной группы.

Эффективность лечения антиандрогенами составляет около 50%. Резистентными к действию ципротерона оказываются 15–18% больных. По данным некоторых исследователей, у пациентов, предварительно прошедших курс лечения антиандрогенами-гестагенами, эффективность лечения выше, чем у тех, кто лечился только агонистами рилизинг-фактора лютеинизирующего гормона.

Из-за относительно недавнего начала изучения рилизинг-гормонов еще не проведены двойные слепые плацебо-контролируемые исследования, однако большое количество литературных данных свидетельствует об эффективности применения этих антиандрогенов.

Клинические испытания леупролида[1] проводились на 118 пациентах с различными формами половых извращений (садизм, педофилия, эксгибиционизм, вуаиеризм). Продолжительность приема препарата составляла от 6 мес до 7 лет. По результатам обследования пациенты, которые принимали антиандрогенную терапию, были выписаны значительно раньше в домашние отпуска; рецидивы отсутствовали, если пациенты оставались на лечении.

Для оценки эффективности лечения в зарубежных странах широко применяют психофизиологическое исследование (полиграф).

Осложнения и побочные эффекты лечения

Нежелательные действия ципротерона разделяют на ранние и поздние. К первым (0–2 мес) относят появление утомляемости, гиперсомнию, снижение активности; возможны появление раздражительности и эмоциональной подавленности, отрицательный азотистый баланса, увеличение массы тела. Большинство из указанных эффектов самостоятельно проходят к концу 3–4 мес, не нуждаются в какой-либо коррекции и не служат показанием для отмены препарата. К поздним осложнениям (6–8 мес) относят временную гинекомастию, уменьшение оволосения тела, увеличение волос на скальпе, уменьшение сальной секреции кожи. Реже наблюдают остеопению, депрессивные состояния. Последние служат показанием к отмене лечения.

К нежелательным эффектам медроксипрогестерона также относят холодный пот или приливы жара, кошмарные сновидения, артериальную гипертензию. При применении леупролида[1] изредка наблюдают остеопению, азооспермию и депрессию, при приеме триптерелина (гозерелина) иногда происходит деминерализация костей.

Ошибки и необоснованные назначения

Как показывает практика применения ципротерона, повышение дозы свыше 600 мг раз в 10 дней в случаях резистентности не приводит к эффекту, поэтому нецелесообразно.

Прогноз

Прогноз зависит от эффективности комплексного лечения парафилий, включающего медикаментозную терапию и психотерапию, а также от эффективности лечения коморбидного психического расстройства. В зарубежных исследованиях большое внимание уделяют использованию различных шкал для оценки риска рецидива. Наиболее известны шкалы *Sexual Violence Risk* (SVR-20 — Boer D., Hart S., Kropp P., Webster C., 1997 г.) и *Violence Risk Scale: Sexual Offender Version.*

Всесторонняя оценка риска рецидива у лиц, совершивших сексуальные преступления, представляет собой комплексный процесс, требующий хорошего знания статических и динамических факторов риска и использования различных методов оценки, включая клиническое интервью, психометрическое тестирование, психофизиологическое исследование, наблюдение и сбор вспомогательных анамнестических сведений.

Объединение всех этих факторов в структурированную систему — задача будущих исследований.

Сексуальные дисфункции, возникающие в процессе психофармакотерапии

Эпидемиология

Сексуальные нарушения у психически больных встречаются чаще, чем у здоровых лиц. Это обусловлено как влиянием самого психопатологического процесса (аутизация, утрата энергетического по

тенциала, аффективные колебания, сенестопатии, ипохондрические расстройства и др.), так и приемом психотропных средств.

Распространенность сексуальных дисфункций, выявляемых в процессе психотропной терапии, по различным данным составляет от 12 до 100%. Противоречивость этих сведений может быть обусловлена различными методами их получения (оценка по спонтанным жалобам больных, прямой расспрос или опросники).

Этиология и патогенез

Чаще всего снижение сексуальной активности наблюдается уже в период обострения психопатологического процесса и усугубляется во время лечения. Появление сексуальных дисфункций вскоре после начала психотропной терапии и уменьшение выраженности или устранение после снижения дозы препаратов или их отмены позволяют установить фармакогенную природу этих нарушений. При этом следует отметить, что половые расстройства, возникающие на фоне психофармакотерапии, нередко расцениваются больными как самые нежелательные и тягостные в ряду других побочных эффектов, что может существенно снизить заинтересованность пациентов в лечении и нередко приводит к отказу от него.

На сегодняшний день известны четыре возможных механизма влияния психотропных препаратов на сексуальную функцию:

- центральный неспецифический;
- центральный специфический;
- периферический;
- нейроэндокринный.

К центральным неспецифическим механизмам относят опосредованное угнетающее влияние в целом на сексуальную функцию за счет седативного эффекта нейролептиков и экстрапирамидных синдромов. Центральные специфические механизмы включают непосредственное влияние нейролептиков на рецепторы лимбической системы и гипоталамуса, в частности на дофаминергические и серотонинергические механизмы. Подавление дофаминергической и усиление серотонинергической активности снижает половое влечение и угнетает сексуальные реакции. Н-холинергическая система слабо задействована в центральной регуляции половой функции, ее активация несколько увеличивает количество эякуляций и уменьшает межэякуляторный период. Активация М-холинергической системы повышает мотивационные и копулятивные показатели полового поведения. Угнетение М-холинорецепторов вызывает угнетение половой функции. Механизм действия холинергической системы на половую функцию связан с прямой активацией М-холинергической системы мозга и с усилением активности дофаминергических механизмов лимбических структур мозга (М-холинолитики нарушают половую функцию, как действуя на холинорецепторы, так и вызывая изменения эндокринного статуса). Периферические механизмы действия психотропных средств обусловлены их влиянием на вегетативную нервную систему, которая регулирует сексуальные реакции (эрекцию, эякуляцию и оргазм). Холинолитическая активность нейролептиков вызывает эректильные и оргазмические нарушения, α-адренергическая блокада — приапизм и эякуляторные расстройства. Данные о нейроэндокринных механизмах формирования сексуальных дисфункций носят противоречивый характер. Есть сведения о том, что нейролептики не только вызывают гиперпролактинемию, но и снижают секрецию ЛГ и ФСГ, эстрадиола и тестостерона, что также ослабляет сексуальную активность. Значимость сексуальной сферы для многих пациентов и широкая распространенность половых дисфункций на фоне психотропной терапии делают наиболее актуальными вопросы их коррекции и профилактики.

Клинические рекомендации

В настоящее время выработан определенный алгоритм лечения больных с сексуальными дисфункциями, возникающими в процессе психотропной терапии.

Первый шаг — информирование пациентов о механизмах развития сексуальных нарушений, возможности их самостоятельной редукции при адаптации организма к лечению, о дозозависимом их характере. **Следующий шаг** при сохранении сексуальных нарушений — уменьшение дозы препарата. Если психическое состояние больного не позволяет снизить дозу, рекомендовано рассмотреть возможность замены психотропного средства на другое с минимальным побочным влиянием на половую функцию. При неэффективности указанных мероприятий на этапе поддерживающей терапии проводят коррекцию сексуальных нарушений с учетом возможного механизма их возникновения. В качестве фармакологической коррекции применяют: агонисты дофамина (амантадин 100 мг/сут, бромокриптин 2,5–7,5 мг/сут, селегилин 10 мг/сут), ингибиторы ацетилхолинэстеразы (галантамин по 8 мг/сут, ипидакрин по 60 мг/сут), ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 (силденафил 25–100 мг/сут, тадалафил 20 мг/сут, варденафил 5–20 мг/сут), адаптогены, ноотропы (холина альфосцерат 1 г/сут, пиритинол 750–1000 мг/сут, метилэтилпиридинол 200–400 мг/сут), антидепрессанты (имипрамин 25 мг/сут для коррекции расстройства эякуляции за счет симпатомиметического действия, тразодон 50–100 мг/сут для коррекции расстройства эрекции за счет блокады α_2-адренорецепторов), стимуляторы обменных и метаболических процессов (сульбутиамин 200–400 мг в сутки). Помимо фармакотерапевтической коррекции с пациентами при необходимости для решения проблем межличностных отношений проводят секс-терапию, парную и супружескую психотерапию.

Список литературы

1. *Аведисова А.С., Бородин В.И. От нонкомплаенса к отказу от психофармакотерапии // Психиат. и психофармакотер. — 2005. — Т. 7. — № 6. — С. 316–318.*
2. *Бадалян Л.О., Темин П.А., Мухин К.Ю. Эпилептические приступы оргазма // Журн. неврол. и псих. им. С.С. Ко[illegible]ова. — 1996. — Т. 96. — С. 96–100.*
3. *Байрамов А.А. Центральные х[illegible]ческие механизмы регуляции полов[illegible] функции: Автореф. дис. ... д-ра м[illegible]наук. — СПб, 2008.*
4. *Дворянчиков Н.В., Ткаченко А.А. Некоторые дизонтогенетические механизмы формирования садизма // Р[illegible] психиатрический журнал. — 1998. — № 3. — С. 4–9.*
5. *Дорофеенко Г.К. К вопросу о судебно-психиатрической экспертизе синдрома расстройств влечений у лиц с последствиями менингоэнцефалита // Клинические и организационные вопросы судебной и общей психиатрии. — 1979. — Вып. 2. — С. 21–25.*
6. *Ермолова Л. Г, Горобец Л.Н., Литвинов А.В. Репродуктивные дисфункции у женщин при лечении атипичными антипсихотиками // Журн. неврол. и психиатр. — 2006. — № 8. — С. 35–41.*
7. *Имелинский К. Сексология и сексопатология. — М.: Медицина, 1986. — 424 с.*
8. *Каплан Г.И., Сэдок Б.Дж. Клиническая психиатрия. — М.: Медицина, 1994. — Т. 1. — 671 с.*
9. *Кибрик Н.Д., Ягубов М.И., Решетняк Ю.А., Кан И.Ю., Айриянц И.Р., Панюкова И.А. Терапия сексуальных расстройств при различных формах психической патологии // Пособие для врачей. — МЗ РФ, МНИИП МЗ РФ. — М., 2000. — 31 с.*
10. *Короленко Ц.П. Аддиктивное поведение. Общая характеристика и закономерности развития // Обозр. психиатрии и мед. психологии им. В.М. Бехтерева. — 1991. — № 1. — С. 8–14.*
11. *Краснов В.Н., Гурович И.Я., Мосолов С.Н., Шмуклер А.Б. Психиатрическая помощь больным шизофренией. Клиническое руководство. — М.: Медпрактика-М, 2007. — 260 с.*
12. *Крафт-Эбинг Р. Половая психопатия с обращением особого внимания на извращение полового чувства. — СПб.: Изд-во журнал «Практическая медицина», 1909. — 428 с.*
13. *Кротовский Г.С., Герасимов В.Б., Доморацкий В.А. Синдромы сосудистой*

...аточности эрекционной состав-...й // Сексопатология: Справоч-... Под ред. Г.С. Васильченко. — М.: Медицина, 1990. — С. 499–510.
Кудрявцев И.А., Дозорцева Е.Г., Симо-...нова М.Б. Применение проективных ...ов для психологического исследо-...ния аномалий влечения // Проблема ...ройств влечений в судебно-психи-...ской практике. — М., 1991. — С. 17–24.
...стерс У., Джонсон В., Колодни Р. ... сексологии. — М.: Мир, 1998. — 692 с.
Одинак М.М., Дыскин Д.Е. Эпилепсия. — СПб., 1997. — 231 с.
...й П.Б., Саттер Н.Ф. К вопросу о побочном действии нейролептиков (преимущественно фенотиазинового ряда) на половую функцию в психиатрической практике. Актуальные вопросы ...патологии. — М., 1967. — С. 369–374.
Разумовская Э.Н. Исключительные состояния // Судебная психиатрия. — М., 1938. — С. 335–357.
Росачев М.Н., Радченко Н.А. Роль нарушений возрастной идентификации в генезе аномального сексуального поведения // Актуальные проблемы психиатрии, наркологии и неврологии. — Москва–Хабаровск, 2000. — С. 287–291.
Сексопатология: Справочник / Под ред. Г.С. Васильченко. — М.: Медицина, 1990. — 576 с.
Скрипкару Г.С., Пирожинский Т. Судебно-психиатрический анализ правонарушений, совершенных больными эпилепсией // Судебно-медицинская экспертиза. — М., 1969. — С. 39–41.
Старович З. Судебная сексология. — М.: Юридическая литература, 1991. — 336 с.
Темин Л.А., Мухин К.Ю. Сексуальные нарушения при эпилепсии // Журн. невропат. и психиатр. — М., 1989. — № 6. — С. 126–131.
Ткаченко А.А. Аномальное сексуальное поведение. — М.: РИО ГНЦ СиСП им. В.П. Сербского, 1997. — 426 с.
Ткаченко А.А. Сексуальные извращения — парафилии. — М.: Триада-Х, 1999. — 461 с.
Ткаченко А.А., Введенский Г.Е., Дворянчиков Н.В. Судебная сексология. — М.: Медицина, 2001. — 546 с.
Хаит Х.З. Психоэндокринологические аспекты полового поведения при нарушении некоторых структур лимбической системы // Гормоны и мозг. — М., 1979. — С. 91–102.
Шмарьян А.С. Мозговая патология и психиатрия. Опухоли головного мозга и учение о локализации психических расстройств. — М., 1949. — Т. 1.
Шостакович Б.В., Ткаченко А.А. Эксгибиционизм. — М., 1992. — 200 с.
Ягубов М.И., Кан И.Ю. Клинико-психопатологические особенности и терапия расстройств полового влечения. Методические рекомендации. — 2011. — 21 с.
Ягубов М.И., Кибрик Н.Д. Новые методы терапии сексуальных дисфункций. Методические рекомендации. — 2011. — 26 с.
Ягубов М.И., Штарк Л.Н. Сексуальные нарушения у больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра, выявляемые в процессе нейролептической терапии // Журн. неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. — 2011. — № 9. — Т. 111. — В. 2. — С. 57–60.
Яковлева Е.Ю. Клинико-патогенетические и динамические особенности кратковременных психических расстройств у лиц, совершивших сексуальные правонарушения, и их судебно-психиатрическая оценка. — Дис. ... канд. мед. наук. — М., 2001. — 330 с.
Abdallah R.T., Simon J.A. Testosterone therapy in women: its role in the management of hypoactive sexual desire disorder // International Journal of Impotence Research. — 2007. — Vol. 19. — P. 458–463.
Araty M., Erdos A., Polgar M. Endocrinological changes in patients with sexual dysfuncong-term neuroleptic treatment // Pharmacopsych. Neuropsychopharm. — 1979. — Vol. 12. — P. 426–431.
Atmaca M., Kuloglu M., Tezcan E. A new atypical antipsychotic: quetiapine-induced sexual dysfunction // Int.J.Import.Res. 2005. — Vol. 17. — № 2. — P. 201–203.

37. Barlow D.H. Clinical Handbook of Psychological Disorders. — New York: London, 2001. — P. 809–821.
38. Basson Rosemary. Sexual Desire/Arousal Disorders in Women / In: Leiblum, Sandra. Principles and Practice of Sex Therapy (4th ed.). — New York: The Guilford Press. — 2007.
39. Burget D., Bradford J.V. W. Sex offenders who claim amnesia for their alleged offense // Bull. of the Amer. Acad. of Psych. the Law. — 1995. — Vol. 23. — № 2. — P. 299–307.
40. Check J.V. P. и Malamuth N.M. Sex role stereotyping and reactions to depictions of stranger versus acquaintance rape // J. of Personality and Social Psychology. — 1983. — Vol. 45. — P. 344–356.
41. Clayton A.H. The pathophysiology of hypoactive sexual desire disorder in women // Int.J. Gynaecol. Obstet. — 2010. — Vol. 110. — № 1. — P. 7–11.
42. Clayton D.O., Sben W.W. Psychotropic drug-induced sexual function disoders: diagnosis, incidence and management // Drug Saf. — 1998. — Vol. 19. — P. 299–312.
43. Demyttenaere K., De Fruyt J., Sienaert P. Psychotropics and sexuality // Int. Clin. Psichofarm. — 1998. — Vol. 13. — P. 35–41.
44. Eardley P. Imaging for erectile dysfunction // Current Opinion in Urology. — 2002. — Vol. 12. — P. 143–147.
45. Finn S.E., Bailey J.M., Faber R. Subjective utility ratings of neuruletigs in treating schizophrenia // Psychol. Med. — 1990. — Vol. 35. — P. 843–848.
46. Gastaut H., Collomb H. Etude de compurtement sexual sher les epileptiques psychomoteurs // Annales Medico-Psychologiques. — 1954. — Vol. 112. — P. 657–696.
47. Goldstein J. at al. Impact of normal sexual dimorphisms on sex differences in structural brain abnormalities in schizophrenia assessed by magnetic resonance imaging // Arch.Gen. Psychiat. — 2002. — Vol. 59. — P. 154–164.
48. Hanson R.K., Gizzarelli R., Scott H. The attitudes of incest offenders: Sexual entitlement and acceptance of sex with children // Criminal Justice and Behavior. — 1994. — Vol. 21. — P. 187–277
49. Hayashino D.S., Wurtele S.K., Klebe K. Child molesters: An examination of cognitive factors // J. of Interpersonal Violence. — 1995. — Vol. 10. — P. 106–116
50. Hudson S.M., Marshall W.L., Ward T., Kia Marama: Acognitive behavioural program for child molesters // Behavior Change. — 1995. — Vol. 12. — P. 69–80
51. Kluver M., Busy P. Preliminary analysis functions of the temporal lobes in monkeys // Arch. Neurol. and Psychiatry. — 1939. — Vol. 42. — P. 979.
52. Laumann E.O., Paik A, Rosen R.C. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors // JAMA. — 1999. — Vol. 281. — P. 537–544.
53. Marshall W.L. et al. Empathy in sex offenders // Clinical Psychology Review. — 1995. — Vol. 15. — P. 99–113.
54. Money J. Forensic Sexology: Parafilic Serial Rape and Last Murder // Am.J. Psychoterapy. — 1990. — № 1. — P. 26–36.
55. Murphy W.D. Assessment and modification of cognitive distortion in sex offenders / Handbook of sexual assault: Issues theories and treatment of the offenders. — N.Y., 1990. — P. 331–342.
56. Peuskens J., Sienaert P., De Hert M. Sexual dysfunction; the unspoken side effects of antipsychotics // Eur. Psychiat. — 1998. — Vol. 13. — Suppl. 1. — P. 23–30
57. Rosenberg K.P., Bleiberg K.I., Koscis J et al. A survey of sexual side effects among severely mentally ill patients taking psychotropic medications: impact on compliance // J. Sex and Marital Therapy. — 2003. — Vol. 29. — P. 289–296.
58. Singh H. A case of inhibition of ejaculation as a side effect of Mellaril // Am.J. Psychiatry. — 1961. — Vol. 117. — P. 1041–1042
59. Ward T., Keenan T., Hudson S.M. Understanding cognitive, affective and intimacy deficits in sexual offenders: a developmental perspective // Aggression and Violent Behavior. — 2000. — Vol. 5. — № 1. — P. 41–62.

Глава 21. Органические, включая симптоматические, психические расстройства

Указатель описаний ЛС

Продолжение см. на с. 542

Болезнь Альцгеймера

Болезнь Альцгеймера (деменция альцгеймеровского типа) — наиболее распространенная форма первичных дегенеративных деменций, характеризуемая постепенным малозаметным началом в пресенильном или старческом возрасте, неуклонным прогрессированием расстройств памяти и высших корковых функций вплоть до тотального распада интеллекта и психической деятельности в целом, а также своеобразным комплексом следующих нейропатологических признаков

- атрофия коры;
- утрата синапсов и нейронов;
- нейритические сенильные бляшки с амилоидным ядром;
- альцгеймеровское перерождение нейрофибрилл с парно-скрученными филаментами;
- амилоидная ангиопатия;
- воспалительная реакция микроглии.

Эпидемиология

Болезнь Альцгеймера — одна из наиболее распространенных причин деменции среди лиц в возрасте 65 лет и старше. В 2011 г. в мире насчитывалось 36 млн больных болезнью Альцгеймера. По данным отечественного эпидемиологического исследования, 4,5% населения Москвы в возрасте 60 лет и старше страдают болезнью Альцгеймера, причем 1,8% — выраженными и тяжелыми формами. Повозрастные показатели болезненности растут по мере увеличения возраста обследованных: от 0,6% в возрасте 60–69 лет, 3,6% в возрасте 70–79 лет и до 15% в возрасте 80 лет и старше. Показатели распространенности болезни Альцгеймера в популяции пожилых женщин существенно выше, нежели среди мужчин того же возраста.

Классификация

Современная классификация болезни Альцгеймера основана на возрастном принципе. В соответствии с Международной классификацией болезней 10-го

Указатель описаний ЛС

пересмотра (МКБ-10) выделяют два клинических типа болезни Альцгеймера.

Болезнь Альцгеймера с ранним началом (код по МКБ-10 — F00.0; синонимы — болезнь Альцгеймера типа 2, пресенильная деменция Альцгеймеровского типа) развивается преимущественно в пресенильном возрасте, сопровождается неуклонным прогрессированием нарушений памяти, интеллектуальной деятельности и высших корковых функций и приводит к развитию тотальной деменции с выраженными расстройствами речи, праксиса и оптико-пространственной деятельности (афато-апрахто-агностическая деменция). По структуре синдрома деменции и основным клиническим характеристикам соответствует заболеванию, описанному впервые A. Alzheimer и получившему позднее его имя, т.е. собственно болезнь Альцгеймера (здесь и далее именуется пресенильная болезнь Альцгеймера).

В преобладающем большинстве случаев пресенильной болезни Альцгеймера (от 75 до 85%) заболевание начинается в возрасте от 45 до 65 лет, однако возможно более раннее (около 40 лет) и более позднее (старше 65 лет, 10–15% случаев) начало. Средний возраст больных к началу заболевания варьирует, по разным оценкам, от 54 до 56 лет. Средняя продолжительность болезни составляет 8–10 лет, но возможно как более затяжное (более 20 лет), так и катастрофическое течение болезни — от 2 до 4 лет.

Болезнь Альцгеймера с поздним началом (код по МКБ-10 — F00.1; синонимы — болезни Альцгеймера типа 1, сенильная деменция Альцгеймеровского типа). Заболевание начинается в преобладающем большинстве случаев в старческом или (реже) пожилом (после 65 лет) возрасте с малозаметных нарушений памяти, общего интеллектуального снижения и личностных изменений. При неуклонном дальнейшем прогрессировании развивается тотальная деменция амнестического типа, сопровождаемая общим снижением высших корковых функций, которые (в отличие от пресенильной болезни Альцгеймера) относительно редко достигают степени тяжелых корковых очаговых расстройств. От 75 до 85% случаев сенильной деменции Альцгеймеровского типа начинаются в возрасте 65–85 лет, хотя ранние доклинические симптомы болезни в небольшой части случаев могут быть обнаружены и ранее 60 лет. Продолжительность заболевания варьирует от 4 до 15 лет и более.

Основные дифференцирующие клинические признаки указанных типов болезни Альцгеймера приведены в табл. 21.1.

Кроме того, в МКБ-10 выделяют код F00.2 — Атипичная болезнь Альцгеймера или деменция смешанного типа, характеризуемая сочетанием проявлений,

Таблица 21.1. Параметры, применяемые в дифференциации основных клинических форм болезни Альцгеймера (Гаврилова С.И., 1999 г.)

Пресенильный тип болезни Альцгеймера (пресенильная деменция Альцгеймеровского типа)	Сенильный тип болезни Альцгеймера (сенильная деменция Альцгеймеровского типа)
Начало преимущественно в пресенильном возрасте	Начало преимущественно в старческом возрасте
Медленное развитие болезни на инициальном этапе и быстрое прогрессирование на этапе клинически выраженной деменции	Менее прогредиентное развитие болезни на всех этапах ее течения, за исключением конечного
Появление корковых дисфункций уже на ранних этапах болезни	Нарушение высших корковых функций на этапе далеко зашедшей деменции
Множественное тяжелое поражение высших корковых функций на этапе тяжелой деменции, вплоть до неврологизации расстройств	Общее ухудшение высших корковых функций, которое редко достигает степени явных очаговых расстройств
Длительная сохранность реакции пациента на болезнь и основных его личностных особенностей	Выраженные изменения личности и утрата критики к болезни уже на ранних ее этапах
Относительно гомогенная клиническая картина на развернутом этапе деменции (афато-апрактоагностическая деменция)	Гетерогенная клиническая картина (различные клинические формы) деменции

характерных как для болезни Альцгеймера, так и для сосудистой деменции.

Этиология и патогенез

В основе болезни Альцгеймера лежит прогрессирующий нейродегенеративный процесс, связанный с нарушениями в метаболизме β-амилоида и τ-протеина.

Роль установленных генных мутаций в пусковых механизмах болезни остается недостаточно выясненной. Некоторые мутации в гене белка — предшественника бета-амилоида ответственны за увеличение его продукции, гены-пресенилины (пресенилин 1 и пресенилин 2) ответственны за процесс его аномальных превращений, приводящих к образованию нерастворимых форм, обладающих повышенной слипчивостью и склонностью к формированию агрегированных скоплений с нейротоксическими свойствами. Скопления нерастворимого бета-амилоидного белка в виде амилоидных бляшек вызывают, в свою очередь, процессы асептического воспаления в окружающей их нейроглии, сопровождаемые оксидативным стрессом и эксайтотоксичностью. Вследствие этого нейроны, окружающие сенильные (амилоидные) бляшки, подвергаются нейродегенерации, вслед за чем наступает распространенная их гибель.

Нарушение процессов фосфорилирования и дефосфорилирования тау-белка, вызванное не известной пока причиной, приводит к образованию гиперфосфорилированной формы протеина, составляющей основу внутринейрональных нейрофибриллярных (альцгеймеровских) клубков, что в приводит, свою очередь, к нарушению цитоскелета клетки и последующей ее гибели. При болезни Альцгеймера в первую очередь поражаются нейроны, расположенные в ядре Мейнерта, гиппокампе и неокортексе. Одновременно происходит гибель синапсов в височно-теменных и лобных отделах. Нарушение когнитивных функций коррелирует в наибольшей степени именно с последним показателем. Таким образом, дефицит когнитивных функций определяется не только непосредственной гибелью нейронов в указанных церебральных структурах, но и нарушением кортико-кортикальных и реже кортико-базальных связей, приводящим к общей дезинтеграции в функционировании головного мозга.

Ведущая роль в патогенезе расстройств памяти и других нарушений высших функций при болезни Альцгеймера принадлежит изменениям функционирования нейротрансмиттерных систем, вызванным нейродегенеративным процессом, и прежде всего центральному ацетилхолинергическому дефициту.

В патогенезе когнитивных и поведенческих расстройств вовлечена также холинергическая нейротрансмиттерная система. Нейродегенерация затрагивает и другие нейротрансмиттерные системы (хотя и не в столь выраженной степени). Наиболее часто страдают серотонин- и адренергическая системы, с патологией которых связано развитие так называемых некогнитивных симптомов, в частности депрессии, тревоги, агрессивного поведения. На отдаленных стадиях болезненного процесса страдает также дофаминергическая система, вследствие чего возникают экстрапирамидные расстройства.

Генетика

Установлено, что болезнь Альцгеймера включает несколько генетически гетерогенных форм. На основе данных близнецового анализа, изучения характера наследования и результатов анализа генов, вовлеченных в развитие заболевания, определен вклад генетических факторов в патогенез его различных клинических форм. Для семейных форм с ранним началом болезни (условно до 65 лет, но чаще в возрасте 40–55 лет) характерен аутосомно-доминантный характер наследования, при котором причиной развития болезни является мутация в единственном гене. Указанные формы составляют лишь небольшую часть (до 10%) случаев болезни Альцгеймера. При более редких семейных формах с поздним (после 65 лет) началом заболевания тип наследования определяется как олигогенный (с главной мутацией в одном или нескольких генах и модификационным эффектом в других). Подавляющее большинство случаев болезни Альцгеймера спорадические.

Факторы риска

На основе анализа многочисленных эпидемиологических данных и специальных сравнительных контролируемых исследований когорт больных и здоровых людей того же возраста были определены факторы риска развития болезни Альцгеймера. К определенным, т.е. воспроизводимым во всех исследованиях, факторам риска относят более продвинутый возраст, наличие секундарных случаев болезни в семьях, наличие аллеля ε4 в ApoE-генотипе. Как вероятные факторы риска рассматривают черепно-мозговую травму и заболевания щитовидной железы в анамнезе, поздний возраст матери при рождении, предшествующие депрессивные эпизоды и низкий уровень образования. Такие факторы, как накопление стрессогенных жизненных событий, хроническая психотравмирующая ситуация, повышение концентрации алюминия в питьевой воде, относят к предположительным факторам риска. Показано, что длительное применение противовоспалительных нестероидных препаратов или эстрогенов, а также регулярное употребление доброкачественного алкоголя в небольших дозах, могут выступать в качестве факторов антириска.

Как потенциально обратимые факторы риска рассматривают недостаточную физическую активность, артериальную гипертензию в среднем возрасте, низкий уровень образования и малую умственную активность, а также избыточную массу тела.

Клинические признаки и симптомы

Традиционно выделяют три основные стадии: мягкой, умеренной и тяжелой деменции. Иногда выделяют две дополнительные стадии: доклиническую и стадию умеренно-тяжелой (промежуточная между умеренной и тяжелой) деменции.

Доклиническая стадия характеризуется начальными признаками мнестико-интеллектуального снижения (так называемая сомнительная деменция по Berg L. и соавт., 1993 г.) в виде постоянной легкой забывчивости с неполным воспроизведением событий, небольшими затруднениями в определении временных отношений и в мыслительных операциях с сохранностью или только незначительным ухудшением социальной или профессиональной деятельности при полной сохранности повседневных видов активности. Уже на этом этапе появляются легкие

дисфазические нарушения либо элементы нарушений праксиса, личностные изменения по типу акцентуации или нивелировки личностных особенностей, а также снижение психической активности. На этом наиболее раннем этапе развития болезни Альцгеймера больным, как правило, удается скрывать или компенсировать имеющиеся у них расстройства.

На стадии мягкой деменции нарушения памяти (особенно на текущие события) усиливаются и становятся очевидными для окружающих, у больных появляются трудности в хронологической, а также в географической ориентировке. Возникают явные затруднения в мыслительных операциях, при этом особенно страдают абстрактное мышление, возможности обобщения, суждения, сравнения. Больные уже не могут самостоятельно выполнять финансовые операции, вести корреспонденцию, путешествовать, хотя еще сохраняют способность к самообслуживанию и в значительной мере к независимому проживанию. При пресенильной болезни Альцгеймера нарушения высших корковых функций (речи, праксиса, оптико-пространственной деятельности) уже на этапе мягкой деменции достигают отчетливой выраженности. Сенильная болезнь Альцгеймера, в отличие от пресенильного типа заболевания, дебютирует исключительно мнестическими расстройствами. Последние чаще всего сочетаются с личностными изменениями по типу так называемой трансиндивидуальной (сенильной) перестройки структуры личности или (реже) по психопатическому типу в виде резкого, нередко гротескного заострения характерологических особенностей пациента. Лишь в исключительно редких случаях с самого начала болезни отчетливо выступают признаки снижения психической активности и аспонтанности.

Более чем у трети пациентов с ранним началом болезни Альцгеймера на стадии мягкой деменции обнаруживают аффективные нарушения, чаще в виде хронического гипотимического аффекта и/или субдепрессивных реакций на собственную несостоятельность или психотравмирующую ситуацию, связанную с болезнью. Нередко субдепрессивные симптомы сочетаются с тревогой, истероформными или ипохондрическими расстройствами. Бредовые расстройства в виде эпизодических или протрагированных бредовых идей ущерба, воровства, реже идей отношения, преследования или ревности, выявляют на ранних этапах болезни примерно у четверти больных. Более чем у половины больных с сенильным типом болезни Альцгеймера на этапе «мягкой» деменции обнаруживают эпизодические или более постоянные мало разработанные и несистематизированные бредовые идеи (чаще в форме мелочного конкретного бреда воровства, ущерба, мелкого притеснения), направленные против лиц из ближайшего окружения больных. В отличие от пациентов с сенильной болезнью Альцгеймера, для больных с пресенильным типом болезни характерна длительная сохранность основных личностных особенностей, присутствие чувства собственной неполноценности или измененности и даже адекватное эмоциональное реагирование на болезнь.

На стадии умеренно выраженной деменции преобладают проявления амнестического синдрома в сочетании с нарушениями высших корковых функций, характерных для поражения височно-теменных отделов головного мозга (симптомы дисфазии, диспраксии и дисгнозии). На этом этапе наблюдаются выраженные расстройства памяти, касающиеся как возможности приобретения новых знаний и запоминания текущих событий, так и воспроизведения прошлых знаний и опыта. Грубо нарушается ориентировка во времени, а часто и в окружающей обстановке. Больные уже не могут самостоятельно справляться с какими-либо профессиональными или общественными обязанностями. Больным доступна только самая простая рутинная работа по дому, их интересы крайне ограничены, необходима постоянная поддержка и помощь, даже в самообслуживании. Для больных с сенильным типом болезни Альцгеймера характерна амнестическая дезориентировка с феноменом сдвига ситуации в прошлое, т.е. с патологическим оживлением

воспоминаний о далеком прошлом и ложными узнаваниями окружающих, которых больные принимают за лиц из своего прошлого.

На этом этапе у больных с пресенильным типом болезни Альцгеймера появляются различные неврологические симптомы: повышение мышечного тонуса, единичные эпилептические припадки (абортивные и генерализованные), паркинсоноподобные расстройства (акинетически-гипертонические), амиостатические или диссоциированные неврологические синдромы (скованность без ригидности, амимия без общего акинеза, изолированные расстройства походки, а иногда и различные гиперкинезы).

На стадии тяжелой деменции состояние больных (вне зависимости от типа заболевания) характеризуется тотальной деменцией с глубоким распадом памяти, полной фиксационной амнезией и амнестической дезориентировкой, близкой к тотальной. Больные полностью утрачивают представления о времени и окружающей обстановке и имеют крайне скудные представления о собственной личности. Тяжесть распада интеллектуальных функций такова, что больные практически полностью утрачивают способность к суждениям и умозаключениям, вербальной коммуникации, а также навыки психомоторики. Они не способны к самостоятельному существованию, нуждаются в постоянном уходе и надзоре.

На стадии тяжелой деменции неврологическая симптоматика достигает наибольшей выраженности. При сенильном типе болезни Альцгеймера она представлена подкорковыми нарушениями, обычно в виде так называемого сенильного тремора и старческих изменений походки, которая становится семенящей и шаркающей. При сенильной болезни Альцгеймера даже на этапе исходного состояния нет тех грубых неврологических расстройств (хватательные и оральные автоматизмы, амиостатические синдромы или гиперкинезы), которые характерны для конечного этапа пресенильной болезни Альцгеймера.

На заключительном этапе тяжелого слабоумия — **конечное**, или **исходное**, состояние — разрушается вся психическая деятельность больных, присутствуют тяжелые неврологические расстройства, множественные насильственные двигательные феномены, автоматизмы и примитивные рефлексы, насильственные гримасы плача и смеха, нередко эпилептические припадки, развитие вынужденной (эмбриональной) позы и контрактур. У больных с тяжелой сенильной деменцией конечный этап обычно формируется вслед за присоединением какой-либо соматической патологии, чаще всего пневмонии: на этом фоне быстро развиваются кахексия, тяжелые дистрофические нарушения, эмбриональная поза

Относительно часто на фоне клинически выраженной деменции (умеренной и тяжелой) возникают психотические расстройства (состояния спутанности сознания, сценические галлюцинаторные переживания, редуцированные делириозные или делириозно-аментивные синдромы), также поведенческие нарушения (агрессия, двигательное беспокойство, тревога, насильственные крики, нарушение суточного ритма и др.). Чаще всего психотические расстройства развиваются при присоединении дополнительных экзогенных факторов — декомпенсации соматических заболеваний, инфекций или после оперативных вмешательств, травм, медикаментозной или иной интоксикации и даже в результате психотравмирующих переживаний или резкой смены жизненного стереотипа

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Современные международные критерии диагностики болезни Альцгеймера (NINCDS-ADRDA) предусматривают различную степень точности диагноза — вероятная, возможная и подтвержденная (несомненная) болезнь Альцгеймера

В соответствии с диагностическими рекомендациями, разработанными международными экспертными группами, в том числе DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, American Psychological Association*, [illegible])

и утвержденной Всемирной организацией здравоохранения МКБ-10, прижизненный диагноз болезни Альцгеймера основан на наличии следующих 5 облигатных признаков.

- Наличие синдрома деменции.
- Неуклонно прогрессирующее ухудшение памяти и других когнитивных функций (речи, праксиса, гнозиса).
- Начало в возрасте 40–90 лет, преимущественно после 65 лет.
- Отсутствие системных заболеваний или болезней головного мозга, которые сами по себе могут быть причиной прогрессирующего ухудшения памяти и когнитивных функций.
- Отсутствие помрачения сознания.

Диагноз «**вероятная болезнь Альцгеймера**» подтверждают следующие критерии.

- Отягощенный (по деменции) семейный анамнез.
- Наличие прогрессирующей (в динамике) церебральной атрофии, обнаруженной при компьютерной (КТ) или магнитно-резонансной (МРТ) томографии.
- На раннем этапе — наличие КТ/МРТ признаков атрофии медиальных отделов височной доли (гиппокампа, миндалин, парагиппокампальной извилины).

Диагноз «**возможная болезнь Альцгеймера**» ставят в следующих ситуациях.

- При атипичной клинической картине деменции в отсутствие признаков иного заболевания, которое могло бы объяснить ее наличие.
- При сопутствующем неврологическом (например, цереброваскулярной энцефалопатии) или соматическом заболевании, которое не может объяснить наличие деменции.

Диагнозу болезни Альцгеймера противоречат:

- острое начало;
- очаговые неврологические расстройства и/или судорожные припадки на ранней стадии болезни.

Диагнозу болезни Альцгеймера не противоречат:

- наличие эпизодов стабилизации (плато), особенно в связи с терапией;
- неврологические расстройства (нарушения походки, акинетико-ригидный синдром и др.) на стадии умеренно тяжелой и тяжелой деменции;
- судорожные припадки на поздних стадиях болезни;
- психопатологические симптомы — депрессия, тревога, апатия, бред, расторможенность.

Диагноз «**несомненная болезнь Альцгеймера**» ставят посмертно на основании гистологического исследования головного мозга.

Ниже представлен **алгоритм диагностического обследования пациента с предположительной болезнью Альцгеймера**.

- Анамнез (обязательный и объективный).
- Соматическое (физикальное и неврологическое) обследование.
- Когнитивное тестирование, например MMSE (от англ. *mini-mental state examination* — краткая шкала оценки психического статуса), тест рисования часов, другие когнитивные тесты.
- Выявление и оценка поведенческих и психопатологических нарушений (аффективные, бредовые, тревожно-фобические, галлюцинаторные расстройства, состояния спутанности).
- Оценка активности в повседневной жизни.
- Оценка коморбидных заболеваний.
- Лабораторное обследование: скорость оседания эритроцитов (СОЭ), количество эритроцитов, лейкоцитов (в том числе лейкоцитарная формула), тромбоцитов; содержание электролитов (особенно кальция), глюкозы; почечные и печеночные функции, гормоны щитовидной железы; часто необходимы определение содержания витамина B_{12} и фолиевой кислоты, серологические тесты на сифилис, ВИЧ-инфекцию головного мозга.
- КТ или МРТ.

Дифференциальная диагностика

Основные принципы дифференциальной диагностики соответствуют приведенным в разделе, посвященном деменциям.

Наиболее значимая часть первичного диагностического процесса — разграни-

чение болезни Альцгеймера с депрессией (депрессивный псевдодеменцией) и расстройствами сознания (спутанность, делирий) у пожилых пациентов — представлена в табл. 21.2.

Ниже представлены принципы дифференциальной диагностики с другими заболеваниями, которые наиболее часто протекают с клиническими проявлениями, сходными с симптомами болезни Альцгеймера.

Сосудистая деменция

Острое начало заболевания, анамнестические сведения о ранее перенесенных нарушениях мозгового кровообращения, ступенеобразное нарастание деменции, изменчивость ее выраженности на протяжении относительно коротких временных промежутков, наличие очаговой неврологической расстройств, неравномерность поражения высших корковых функций свидетельствуют о вероятном диагно-

Таблица 21.2. Дифференциальная диагностика депрессии, делирия и болезни Альцгеймера

Депрессия	Болезнь Альцгеймера	Делирий
Внезапное начало	Незаметное постепенное начало	Внезапное начало, которое можно точно датировать
Ограниченная обычно продолжительность	Хроническое неуклонно прогрессирующее течение на протяжении нескольких лет	Острое текущее заболевание (обычно в течение нескольких дней или недель, редко более 1 месяца)
Обратимое течение	Необратимое течение	Чаще всего обратимое (нередко полностью) течение
Часто предшествующие депрессивные эпизоды в течение жизни	Отсутствие психиатрического анамнеза	
Чаще отсутствие дезориентировки (или только во времени)	Дезориентировка на продвинутом этапе развития болезни	Дезориентировка развивается очень быстро, колеблющаяся ориентировка на протяжении короткого времени (нескольких часов, одного дня)
Утрирование жалоб на когнитивные расстройства и несостоятельность, частые ответы «не знаю»	Утаивание больными несостоятельности, связанной с расстройствами памяти (пользование к уловкам)	
Изменчивость состояния на протяжении дня с улучшением во второй половине	Относительно стабильное состояние на протяжении продолжительного времени (дней, недель, иногда месяцев)	Изменчивая выраженность когнитивных нарушений
Ассоциированные с депрессией соматические нарушения (отсутствие аппетита, сухость кожи, запоры)	Относительно мало выраженные соматические изменения	Выраженные соматические изменения
Сознание не нарушено	Сознание не нарушено (если не присоединяется делирий)	Помрачение сознания или измененный уровень сознания
Нежелание выполнять тесты или отвечать на вопросы	Концентрация внимания нарушена	Возможна только кратковременная концентрация внимания
Бессонница	Инверсия цикла «сон–бодрствование»	Нарушенный и изменчивый цикл «сон–бодрствование»
Психомоторная заторможенность или тревожное возбуждение	Возникновение психомоторных расстройств чаще на поздних этапах болезни	Выраженные психомоторные расстройства
Депрессивное настроение — наиболее ранний симптом	Нарушения памяти — наиболее ранний симптом	Наиболее ранние симптомы — соматическая декомпенсация, нарушение сознания и/или обманы восприятия
В равной мере снижена память на недавние и отдаленные события	В наибольшей мере страдает запоминание новой информации и недавних событий	

сосудистой деменции. Полезным инструментом в разграничении болезни Альцгеймера и сосудистой деменции служит ишемическая шкала Хачински. Оценка 4 балла и ниже свидетельствует в пользу диагноза болезни Альцгеймера, 6 баллов и выше — сосудистой деменции.

Существенную помощь в дифференциальной диагностике оказывают методы нейровизуализации (КТ и МРТ головного мозга).

Височно-лобная деменция (болезнь Пика)

Выраженные личностные изменения (эмоциональная тупость, аспонтанность или расторможенность, стереотипные формы деятельности) уже на ранних этапах при относительно более сохранных инструментальных функциях интеллекта (память, речь, праксис, гнозис) говорят скорее о диагнозе височно-лобной деменции.

Нейрохирургические заболевания

Чрезвычайно важно как можно раньше отграничить болезнь Альцгеймера от нейрохирургической патологии (потенциально обратимой).

Опухоль мозга

При дифференциальной диагностике учитывают, что при болезни Альцгеймера отсутствуют общемозговые симптомы (головная боль, рвота, головокружение и др.) и очаговые неврологические знаки. Их наличие, как и появление судорожных припадков на раннем этапе заболевания ставит диагноз болезни Альцгеймера под сомнение. В этом случае необходимо срочно провести КТ/МРТ исследование головного мозга для исключения новообразования.

Нормотензивная гидроцефалия

Для этого заболевания, в отличие от болезни Альцгеймера, характерна триада клинических симптомов — прогрессирующая деменция, нарушения походки и недержание мочи. Характерны эмоциональная тупость, иногда эйфория, расторможенность, отсутствие критики. Нарушения праксиса и речи отсутствуют.

Все заболевания, с которым необходимо дифференцировать болезнь Альцгеймера представлены в **табл. 21.3**.

Таблица 21.3. Дифференциальная диагностика болезни Альцгеймера

Другие заболевания центральной нервной системы, способные вызывать когнитивный дефицит
Лобно-височная деменция
Сосудистая деменция
Деменция с тельцами Леви
Болезнь Паркинсона с деменцией
Хорея Хантингтона и другие редкие нейродегенеративные заболевания
Нейроинфекции
Субдуральная гематома
Опухоль мозга
Нормотензивная гидроцефалия
Системные и метаболические расстройства
Гипер- и гипотиреоз
Витаминная недостаточность
Нарушение электролитного баланса
Обезвоживание
Соматические заболевания (в том числе органная недостаточность, уроинфекция, осложнения вирусных инфекций)
Психические заболевания
Депрессия
Делирий (спутанность)
Шизофрения (апатический дефект)
Алкоголизм
Интоксикация, в том числе лекарственная

Клинические рекомендации

Современная патогенетическая терапия болезни Альцгеймера предусматривает сочетание компенсаторной (холинергической или глутаматергической) и нейропротективной (нейротрофической) методик медикаментозного воздействия.

Основные направления в фармакотерапии болезни Альцгеймера традиционно основывались на доказательствах холинергической недостаточности, развивающейся в связи с прогрессирующей дегенерацией холинергических нейронов уже на ранних этапах развития болезни

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible] нейронов, и [illegible] сенильных бляшек и нейрофибриллярных клубков — основных морфологических признаков заболевания. При болезни Альцгеймера утрачивается от 30 до 95% холинергических нейронов, особенно в коре и гиппокампе. В настоящее время для преодоления холинергической недостаточности используют преимущественно ингибиторы ацетилхолинэстеразы. Наибольшую распространенность в последнее время приобрели ингибиторы ацетилхолинэстеразы II поколения — ривастигмин, галантамин и донепезил. Терапевтические эффекты этих препаратов, как и безопасность их применения у больных с мягкой и умеренной деменцией, обусловленной болезнью Альцгеймера, были убедительно доказаны в многочисленных отечественных и зарубежных клинических исследованиях.

Существуют также ограниченные доказательства эффективности ингибитора ацетилхолинэстеразы I поколения — ипидакрина.

В последние годы получены убедительные доказательства вовлечения в нейродегенеративный патологический процесс, лежащий в основе деменции Альцгеймеровского типа, не только холинергической, но и других нейротрансмиттерных систем, в первую очередь глутаматергической. Установлено существенное снижение при болезни Альцгеймера плотности глутаматных рецепторов в области гиппокампа — ключевой зоне развития нейродегенерации Альцгеймеровского типа, причем уровень снижения достоверно коррелирует с тяжестью деменции. Разработана концепция глутамат-опосредованной эксайтотоксичности, получены экспериментальные и нейропатологические данные, подтверждающие участие этого механизма в процессе нейродегенерации Альцгеймеровского типа. Нейродегенерация, происходящая по механизму [illegible] медленной (метаболической) эксайтотоксичности, развивается при нормальном содержании кальция, но в условиях снижения энергетического состояния клетки, а роль пускового механизма в этом случае играет нарушение АТФ-производящей функции митохондрий. Следствие этого процесса — снижение активности АТФ-зависимых ферментов, и в частности, Na^+/K^+-АТФаз, которые выполняют функцию поддерживания мембранного потенциала клетки. Нарушение этой функции даже при нормальной концентрации и активности возбуждающих аминокислот влечет за собой медленную деполяризацию клетки, что приводит к снятию магниевого блока у NMDA-рецепторов (ионотропные рецепторы глутамата, селективно связывающие N-метил-D-аспартат). Вслед за этим ионы кальция массированно проникают в нейроны, чем запускается каскад внутриклеточных нейродегенеративных реакций. Представленные выше данные позволяют считать глутамат и NMDA-рецепторы важными факторами, участвующими в патогенезе болезни Альцгеймера. В связи с этим применение высокоэффективных средств для лечения болезни Альцгеймера на основе лигандов глутаматергической системы стало в настоящее время одним из ведущих направлений в фармакотерапии болезни Альцгеймера.

Мемантин — неконкурентный низкоаффинный антагонист NMDA-рецепторов. Он позволяет физиологически активировать NMDA-рецепторы в процессе нейрональной передачи сигнала и одновременно блокирует обусловленную нейродегенеративным процессом патологическую активацию NMDA-рецепторов. Мемантин, применяемый на стадии мягкой и умеренной деменции, обеспечивает симптоматическое улучшение когнитивных функций за счет блокирования патологической активации NMDA-рецепторов и снижения «шума», обусловленного длительной повышенной концентрацией глутамата

гиперактивацией NMDA-рецепторов и связанным с этими процессами патологическим притоком кальция в постсинаптические нейроны. При применении на стадии умеренно-тяжелой и тяжелой деменции мемантин способен вызывать позитивный симптоматический эффект на уровне еще сохранившихся глутаматергических синапсов, что способствует поддержанию повседневной активности пациента.

На основе полученных в последнее десятилетие доказательств вовлечения в патогенез первичных нейродегенеративных заболеваний (прежде всего болезни Альцгеймера), дефицита нейротрофических ростовых факторов разработана **нейропротективная (нейротрофическая) стратегия терапии**. Поскольку было установлено, что фактор роста нервной ткани (NGF — от англ. *nerve growth factor*) и некоторые другие нейротрофические ростовые факторы препятствуют развитию нейроапоптоза, введение нейротрофинов было признано значимым направлением нейропротективной (нейротрофической) терапии болезни Альцгеймера, способной, с одной стороны, сохранять дегенерирующие холинергические нейроны, а с другой — усиливать функции еще сохранных нейронов. Открытие нейротрофических эффектов церебролизина, сходных с активностью NGF, вызвало новый интерес к этому препарату. Церебролизин способен редуцировать процесс аномального амилоидогенеза, препятствовать активации клеток нейроглии и продукции воспалительных цитокинов, тормозить процесс нейроапоптоза, стимулировать производство стволовых клеток — предшественников нейронов, а также рост дендритов и формирование синапсов, а следовательно, препятствовать реализации различных патогенетических механизмов, ведущих к нейродегенерации и нейрональной гибели при болезни Альцгеймера (Rockenstein E. et al., 2000). Достоверные симптоматические эффекты курсовой терапии церебролизином при лечении болезни Альцгеймера, так же как и безопасность его применения в высоких суточных дозах (20–30 мл в 100 мл изотонического раствора на [illegible] внутривенных инфузий на курс), в [illegible] времени доказаны в ряде [illegible] плацебо-контролируемых [illegible]

Получены также [illegible] болезнь-модифицирующего эффекта церебролизина при применении [illegible] курсов терапии по указанной [illegible] методике в течение длительного [illegible] Долговременная курсовая терапия церебролизином позволяет замедлить [illegible] нейродегенеративного процесса не только на стадии мягкой, но даже на этапе [illegible] ренной деменции. Применение церебролизина не рекомендовано при наличии судорожной активности, психотических расстройств, а также на стадии тяжелой деменции.

Дозы лекарственных препаратов, используемых при болезни Альцгеймера представлены в **табл. 21.4**.

Антипсихотическая терапия при болезни Альцгеймера

Поведенческие и психопатологические расстройства, сопровождающие развитие деменции Альцгеймеровского типа на разных стадиях ее формирования, имеют место у 50% пациентов. Выделяют следующие группы поведенческих и психопатологических расстройств при болезни Альцгеймера:

- психотические расстройства (бредовые, галлюцинаторные и галлюцинаторно-бредовые);
- аффективные расстройства (депрессивное настроение, тревога, дисфория, апатия, отсутствие мотиваций);
- собственно поведенческие нарушения (агрессия, блуждание, двигательное беспокойство, насильственные крики, неуместное сексуальное поведение и др.).

Ведение пациентов с поведенческими и психопатологическими симптомами болезни Альцгеймера включает широкий диапазон психофармакотерапии и психосоциальной помощи больному и его семье. При назначении антипсихотической терапии пациентам с болезнью Альцгеймера необходимо учитывать наличие у пациентов дефицитарности холинергической нейротрансмиттерной системы,

Таблица 21.4. Медикаментозная терапия болезни Альцгеймера

Группы лекарственных средств	Препараты		Дозы начальная	Дозы максимальная
Ингибиторы холинэстеразы	Галантамин	Таблетки	8 мг/сут*	24 мг/сут
		Капсулы	8 мг/сут	16–24 мг/сут
	Ривастигмин	Капсулы	3 мг/сут*	12 мг/сут*
		Пластырь	4,6 мг/сут	9,5 мг/сут
	Донепезил		5 мг/сут	10 мг/сут
	Ипидакрин		20 мг/сут	60–80 мг/сут*
	Мемантин		5 мг/сут	20 мг/сут*
Глутаматергические средства (антагонисты NMDA рецепторов)	Церебролизин (20 внутривенных инфузий на курс)		5 мл + 100 мл изотонического раствора натрия хлорида внутривенно капельно	30 мл + 100 мл изотонического раствора натрия хлорида внутривенно капельно
Нейротрофические средства	Холина альфосцерат		1200 мг**	1200 мг**
Нейропротекторы	Ницерголин		10 мг	–
Вазоактивные средства				

*В 2 приема; **в 3 приема.

вызванной самим нейродегенеративным процессом, в связи с чем у больных особенно часто возникают побочные эффекты от применения психотропных препаратов. К антихолинергическим эффектам психотропной терапии относят запоры, нечеткость зрения, сухость во рту, задержку мочи, ортостатическую артериальную гипотензию, заторможенность, экстрапирамидные расстройства (паркинсонизм, дискинезия), а также резкое когнитивное ухудшение вплоть до развития спутанности сознания. Кроме того, пожилые больные часто склонны к падениям, а психотропные препараты, вызывающие заторможенность, ортостатическую гипотензию и экстрапирамидные симптомы, значительно увеличивают риск падений, а, следовательно, и опасность переломов. До настоящего времени в терапии поведенческих и психотических симптомов деменции используют различные группы психотропных препаратов: нейролептики, антидепрессанты, бензодиазепины, противосудорожные средства. Наиболее широко используют для лечения поведенческих и психопатологических симптомов болезни Альцгеймера нейролептические препараты. Однако самый большой недостаток традиционных нейролептиков при лечении таких пациентов заключается в высоком риске развития необратимых или малообратимых экстрапирамидных симптомов, а также упомянутых выше периферических и центральных антихолинергических нежелательных эффектов. Нейролептики следует использовать только у пациентов с тяжелыми поведенческими или психотическими симптомами, причем можно назначать только препараты, не обладающие или обладающие минимальными антихолинергическими эффектами. Трициклические антидепрессанты (ТЦА) таким больным противопоказаны. Бензодиазепиновые производные, в том числе гипнотики, можно назначать кратковременно (не более 2 недель). При симптомах агрессии возможно назначение тиоридазина (20–100 мг/сут) в качестве монотерапии или в комбинации с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС). При симптомах депрессии и тревоги рекомендованы СИОЗС или ипрлиндол. При выраженном возбуждении и агрессии возможно кратковременное назначение галоперидола (в дозе 2,5 мг внутримышечно 2 раза в сутки) только в условиях стационара.

Атипичные антипсихотические препараты имеют значительное преимущество

по сравнению с традиционными (типичными) нейролептиками, поскольку в низких, но клинически эффективных для пожилых больных дозах они практически не вызывают экстрапирамидных побочных явлений. Атипичные нейролептики воздействуют на более широкий спектр психопатологических расстройств, включая аффективные нарушения, возбуждение, враждебность, а также собственно психотическую симптоматику. Причем низкие, но терапевтические (для данной категории больных) дозы атипичных антипсихотиков практически не вызывают антихолинергических и экстрапирамидных побочных эффектов.

> ***Рисперидон** назначают в дозе от 0,5 до 1 мг/сут. При необходимости дозу можно увеличить до 1,5–2 мг/сут (в 2 приема).*
>
> ***Кветиапин** назначают в дозе от 25 до 300 мг/сут. Оптимальная доза составляет 100–200 мг/сут в 2 приема.*

Эти препараты назначают на 3–4 нед, после достижения терапевтического эффекта дозу постепенно (на протяжении 1–2 нед) снижают, а затем препарат отменяют. Если при снижении дозы или отмене препарата симптоматика появляется вновь или усиливается, лечение продолжают в прежней дозе.

Психологическая коррекция (когнитивный тренинг)

Этот вид терапии очень важен для улучшения или поддержания когнитивных способностей больных и сохранения у них навыков повседневной деятельности.

Прогноз

Поскольку в основе заболевания лежит прогрессирующий нейродегенеративный процесс, прогноз крайне не благоприятен. При обеспечении долговременной адекватной патогенетической и симптоматической терапии возможно замедление прогрессирования деменции или даже стабилизация патологического процесса на ограниченный период (в пределах от 6 мес до 3 лет в зависимости от стадии заболевания к началу терапии). Все пациенты с болезнью Альцгеймера нетрудоспособны.

Сосудистая деменция

Сосудистая деменция — деменция, развивающаяся вследствие различных цереброваскулярных заболеваний и характеризуемая когнитивным дефицитом (неоднородным по своей структуре), приводящим к социальной дезадаптации.

Впервые сосудистая деменция была описана как вызванное инсультом слабоумие (постапоплектическое слабоумие), позднее были предложены понятия «артериосклеротическая дегенерация головного мозга», «мультиинфарктная деменция».

В последнее десятилетие XX в. сформировалась концепция гетерогенности сосудистой деменции, которая находит отражение в современных критериях ее диагностики NINCDS-AIREN.

Эпидемиология

По данным большинства зарубежных исследователей, сосудистая деменция занимает по распространенности второе место после болезни Альцгеймера. Заболеваемость сосудистой деменцией, согласно результатам популяционных российских исследований, оставляет 3,4–4,5 на 100 лиц в возрасте 60 лет и старше. На долю сосудистой деменции в странах Западной Европы приходится 15,8% всех случаев деменции. Распространенность заболевания растет по мере увеличения возраста — от 0,3% среди лиц 65–69 лет до 5,2% среди лиц в возрасте 90 лет и старше.

Классификация

Современная международная классификация сосудистой деменции предусматривает выделение следующих форм.

- Мультиинфарктная деменция (КТ/МРТ головного мозга выявляет множественные зоны инфарктов).

- Деменция, связанная с одиночными инфарктами в областях, наиболее значимых для высших функций (зона таламуса, медиобазальные отделы мозга)
- Субкортикальная артериосклеротическая энцефалопатия — деменция, связанная с диффузными изменениями белого вещества полушарий, а также с множественными лакунарными инфарктами (КТ феномен лейкоареоза, т. е. двустороннего диффузного или пятнистого снижения плотности белого вещества) или гиперинтенсивные перивентрикулярные очаги на МРТ в T_2-режиме.

В соответствии с МКБ-10 сосудистая деменция (рубрика F01) включает следующие категории:

- сосудистую деменцию с острым началом (F01.0);
- мультиинфарктную деменцию (F01.1);
- подкорковую деменцию (F01.2);
- другую деменцию (F01.8);
- неуточненную деменцию (F01.9).

Этиология и патогенез

Наиболее частая причина сосудистой деменции — атеросклероз, реже — гиалиноз. К редким причинам сосудистой деменции относят воспалительные заболевания сосудов (сифилис, ревматизм, височный ангиит, первичный изолированный ангиит ЦНС, облитерирующий тромбангиит Бюргера). Генетически обусловленные (относительно редкие) формы сосудистой деменции — мозговая аутосомно-доминантная артериопатия, сходная по клинической картине с энцефалопатией Бинсвангера с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией (МАДАПИЛ) и наследственная эндотелиопатия с ретинопатией, нефропатией и инсультом.

Основные патогенетические факторы — гипоксия и ишемия головного мозга, обусловленные церебральным сосудистым заболеванием и развивающиеся на фоне сосудистых факторов риска (первичных, вторичных и третичных).

- **Первичные факторы риска** — факторы предрасположения к церебрально-сосудистым заболеваниям: пожилой возраст, артериальная гипертензия, курение, мужской пол, гиперлипидемия, сахарный диабет, мерцательная аритмия, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, злоупотребление алкоголем. Дополнительные факторы риска — наличие аллеля ε4-гена аполипопротеина E ($АпоЕ_4$) и низкий образовательный уровень.
- **Вторичные факторы риска** включают состояния, поражающие сосуды головного мозга — атеросклероз, гиалиноз, амилоидоз, воспаление с возникновением тромбоза и тромбоэмболии.
- **Третичные факторы риска** — деструктивное поражение головного мозга, обусловленное сосудистым заболеванием головного мозга, зависящее как от объема такого поражения, так и от его локализации. В большинстве случаев сосудистой деменции в патогенез когнитивных расстройств вовлекаются (как и при болезни Альцгеймера) глутаматергическая и холинергическая нейротрансмиттерные системы, а также дофаминергическая система.

К относительно редким патогенетическим механизмам сосудистой деменции относят деструкцию головного мозга вследствие разрыва внутричерепной аневризмы (в первую очередь артериальной).

Клинические признаки и симптомы

Клиническая картина сосудистой деменции складывается из облигатных и факультативных расстройств психической деятельности.

К облигатным расстройствам относят стойкие проявления когнитивного дефицита, астеноневротические и эмоционально-волевые расстройства.

Нарушения памяти определяются трудностью запоминания новой информации, нарушениями избирательной репродукции прошлых знаний, нарушениями хронологической датировки событий, а позднее и их временной последовательности. При более тяжелой деменции

утрачиваются приобретенные в прошлом знания и навыки.

Нарушения внимания проявляются сужением его объема, трудностью переключения.

Нарушения собственно интеллекта определяются снижением способности к обобщению, сравнению, анализу (пониманию смысла происходящего) и построению прогноза. Суждения становятся поверхностными, снижается или полностью утрачивается критическое отношение к болезни.

Нарушения речи включают ее замедление, обеднение речевой продукции, склонность к персеверациям и номинативную афазию. В зависимости от локализации очагов поражения могут возникать и другие виды афазий (моторная, сенсорная, акустико-мнестическая).

Нарушения исполнительных функций характеризуются расстройством целенаправленности деятельности, ее планирования и контроля.

Астеноневротические (псевдоневрастенические) расстройства типичны для сосудистой деменции. Характерны лабильность и истощаемость психических процессов, флюктуация уровня когнитивного дефицита как на протяжении коротких временных промежутков, так и с более долговременными периодами ослабления (компенсации) и утяжеления (декомпенсации) когнитивной недостаточности. Возможны длительные периоды стабилизации или даже регресса когнитивного дефицита.

Эмоционально-волевые расстройства включают заострение и/или сглаживание личностных особенностей. Однако основная структура («ядро») личности может длительное время оставаться сохранной.

Индивидуальные **варианты личностных изменений** отличаются многообразием: у одних больных появляется эгоцентричность, у других — возбудимость, у третьих — повышенная тревожность или подозрительность. Возможны и личностные изменения в виде так называемой сенильной психопатизации (обычно в старческом возрасте и при смешанных альцгеймеровско-сосудистых формах деменции).

Сосудистое слабоумие редко достигает степени глубокого тотального распада психики, характерного для болезни Альцгеймера или лобно-височной деменции. Особенность клинической картины сосудистой деменции — сочетание когнитивного дефицита с психопатологическими и неврологическими расстройствами, причем последние, в отличие от болезни Альцгеймера, обычно присутствуют на любых стадиях развития деменции.

В зависимости от особенностей психопатологической структуры синдрома сосудистой деменции выделяют следующие ее типы: дисмнестический, амнестический, псевдопаралитический, асемический.

- **Дисмнестический тип** сосудистой деменции встречается наиболее часто. Он характеризуется не достигающим значительной тяжести когнитивным дефицитом, ослаблением памяти на недавние и прошлые события, нарушением запоминания новой информации, трудностями хронологической датировки, замедленностью мышления и психомоторных реакций, колебаниями в выраженности когнитивных и психопатологических расстройств при относительной сохранности основных личностных особенностей («ядра личности») и критики к имеющимся нарушениям.
- **Амнестический тип**, составляющий около 15% всех случаев сосудистой деменции, характеризуется выраженным снижением памяти на текущие события, грубым нарушением запоминания, нередко достигающим степени фиксационной амнезии, утратой (зачастую значительной) прошлых знаний, выраженной дезориентировкой во времени, а часто и в окружающей обстановке. Больные, как правило, благодушны, критика к проявлениям болезни отсутствует.
- **Псевдопаралитический тип** слабоумия встречается относительно редко, характеризуется грубым нарушением мыслительных способностей и критики при относительно менее выраженных мнестических расстройствах. Характерен для локализации ишемических очагов в лобных отделах или при их правополушарной локализации.

- **Асемический тип** — редкая форма сосудистой деменции, отличающаяся выраженными корковыми очаговыми расстройствами (в наибольшей степени афазии), в связи с чем может напоминать клиническую картину болезни Альцгеймера и лобно-височной деменции. Развивается обычно медленно при безинсультном течении сосудистой деменции, нередко сопровождается аспонтанностью и эмоциональной тупостью. Характерен для левосторонней височно-теменно-затылочной или лобной локализации ишемических очагов.

Факультативные психические расстройства

При сосудистой деменции возможен широкий спектр аффективных, психотических и поведенческих расстройств. На том или ином этапе течения болезни они встречаются почти в $^2/_3$ случаев сосудистой деменции.

Депрессия различной степени тяжести наблюдается более чем у $^1/_3$ больных. Чаще возникают непсихотические формы депрессии (малая депрессия) с пониженным фоном настроения и псевдоневрастеническими расстройствами. Значительно реже встречается большая депрессия с выраженной подавленностью, апатией, адинамией или тревогой.

Тревожные расстройства, нередко сочетающиеся с ипохондрическими нарушениями и фобиями (инсультофобия, танатофобия, деменциофобия), выявляют у $^1/_5$ части больных.

Бредовые и галлюцинаторно-бредовые расстройства встречаются приблизительно с той же частотой, что и тревожные расстройства. Чаще всего наблюдаются психозы с картиной бреда «малого размаха» (идеи ущерба, морального притеснения, реже ревности в отношении лиц из ближайшего окружения больного). Галлюцинаторно-бредовые (шизоформные) сосудистые психозы чрезвычайно редки.

Спутанность сознания различной продолжительности (от нескольких часов до 2 нед), иногда рецидивирующая, чаще возникает на фоне декомпенсации кровоснабжения головного мозга, преходящего нарушения мозгового кр[illegible] инсульта или в связи с при[illegible] или декомпенсацией другой [illegible] патологии.

Более чем у половины бо[illegible] стой деменцией можно обнаружить с[illegible] тание различных психопатологи[illegible] и поведенческих нарушений.

Клиническая картина и т[illegible] стой деменции имеют существенные [illegible] личия, обусловленные гетерогенность[illegible] вызвавших ее причин, в частности раз[illegible] личиями в морфологических изменения[illegible] головного мозга, вызванных цереброва[illegible] скулярной патологией.

Клиническая картина постинсультно[illegible] сосудистой деменции зависит от следующих особенностей:

- острое или подострое развитие в первые месяцы после инсульта;
- наличие очаговых неврологических симптомов, отражающих локализацию очага;
- характер инсульта (ишемический или геморрагический), объем и локализация очага (определяемые при КТ/МРТ головного мозга);
- сопутствующий альцгеймеровский нейродегенеративный процесс или цереброваскулярная энцефалопатия, которые до инсульта оставались компенсированными (в этих случаях инсульт, даже сравнительно небольшой по объему, может привести к деменции; примерно в $^1/_3$ случаев, особенно у больных старческого возраста, инсульт лишь способствует выявлению ранее субклинически протекавшей болезни Альцгеймера).

При поражении «стратегических» зон головного мозга наиболее четко выявляется зависимость клинической картины деменции от локализации поражения. У пациентов, перенесших инсульт, выявляют нарушения оперативной памяти. Наряду с этим обнаруживают и расстройства исполнительных функций, выраженность которых зависит от локализации и типа инсульта. Наиболее часто исполнительные функции нарушаются при инфарктах в бассейнах средней мозговой и переднемозговой артерий.

[illegible]

[illegible] и передней мозговой артерии. Нарушения у пациентов, перенесших [illegible] доминантного полушария, сопровождаются афазией, апраксией, агнозией, нарушениями памяти. При поражении доминирующих областей мозга возможно развитие афазии, апраксии, агнозии [illegible] деменции при постинсультной ремиссии — нарушение регуляции произвольной деятельности, связанное с дисфункцией лобных полей.

Деменция после инсульта в «стратегической» зоне — в области угловой извилины — сопровождается расстройствами [illegible] произвольной деятельности, алексией, аграфией, при таламическом инсульте — амнезией и нарушениями речи.

При мультиинфарктной деменции нарушение интеллектуальных функций часто сочетается с афазией, апраксией, агнозией и амнестическими расстройствами. Особенность мультиинфарктной деменции заключается в ступенеобразном нарастании когнитивного дефицита после возникающихся нарушений мозгового кровообращения, нередко сопровождаемых кратковременными нарушениями сознания, изменчивым уровнем когнитивных нарушений и преходящими или частично обратимыми неврологическими расстройствами (гемипареза, дисфазии, зрительно-пространственные нарушения), [illegible] в различном виде проявляется [illegible] характер. Умеренные [illegible] интеллектуальной [illegible], выраженность, а нередко [illegible] и тревоги. Характерны соматические жалобы на головные боли, головокружения, шум в ушах, утомляемость, слабость.

Подкорковая деменция — субкортикальная артериосклеротическая энцефалопатия — хроническое сосудистое заболевание головного мозга, характеризуемое деменцией в сочетании с подкорковой, мозжечковой, псевдобульбарной неврологической симптоматикой и, нередко, [illegible] сосудистыми изменениями органов [illegible].

В отечественной неврологии это форма сосудистой деменции рассматривается в рамках дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭП).

Морфологический субстрат подкорковой сосудистой деменции составляет диффузное поражение белого вещества головного мозга, множественные лакунарные инфаркты, микроинфаркты и микрокровоизлияния, церебральная атрофия и расширение желудочковой системы.

Эти изменения обусловлены преимущественно поражением мелких неветвящихся артерий, кровоснабжающих базальные ганглии и подкорковое белое вещество. Эти сосуды не имеют развитой сети коллатералей, поэтому кровоснабжаемая ими зона крайне чувствительна к ишемии, в частности развивающейся при резком падении артериального давления. Локальная окклюзия мелких сосудов приводит к лакунарным инфарктам, обычно протекающим на субклиническом уровне. При диффузном поражении мелких артерий развивается лейкоэнцефалопатия. Поражение белого вещества и лакунарные инфаркты приводят к разобщению ассоциативных связей между лобной корой, базальными ганглиями, таламусом и другими отделами коры, что приводит к деменции с преобладанием лобных (дисрегуляторных) нарушений и подкорковой симптоматики.

Мозговая артериопатия (энцефалопатия Бинсвангера) — двустороннее симметричное поражение в виде зон диффузного или пятнистого изменения плотности белого вещества головного мозга (лейкоареозис), в перивентрикулярных областях и в глубоких отделах головного мозга.

Смешанная альцгеймеровско-сосудистая деменция сочетает признаки обоих заболеваний (*см. соответствующий раздел*).

Течение сосудистой деменции

Примерно у 1/3 больных наблюдается ступенеобразное нарастание тяжести

деменции в связи с повторными преходящими нарушениями мозгового кровообращения (безинсультный тип течения) или в связи с повторными инсультами. В четверти случаев наблюдается сочетание инсультного и безинсультного типов, приводящее к прогрессированию деменции.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Критерии NINCDS-AIREN клинического диагноза «вероятная сосудистая деменция».

- Наличие синдрома деменции.
- Выявление клинических, анамнестических и/или нейровизуализационных признаков цереброваскулярного заболевания: перенесенных инсультов или эпизодов локальной церебральной ишемии (преходящее нарушение мозгового кровообращения).
- Наличие временной и причинно-следственной связи между поражением головного мозга сосудистой этиологии и когнитивными расстройствами (считается, что причинно-следственная связь существует в случаях развития деменции в течение 3 мес после инсульта).

В соответствии с критериями МКБ-10 в пользу диагноза сосудистой деменции свидетельствуют:

- внезапное начало;
- очаговые неврологические знаки и симптомы;
- сосудистые изменения по данным нейровизуализации или нейроморфологического исследования;
- артериальная гипертензия;
- эмоциональная лабильность, преходящие депрессивные расстройства, насильственный смех или плач;
- кратковременные эпизоды помрачения сознания;
- относительная сохранность личности и самооценки.

Для диагностики сосудистой деменции традиционно используют ишемическую шкалу Хачински или ее модифицированный вариант (**табл. 21.5**).

Таблица 21.5. Модифицированная шкала Хачински*

Признаки	Баллы
Внезапное начало	2
Ступенеобразное прогрессирование	1
Соматические жалобы	1
Эмоциональная лабильность	1
Артериальная гипертензия	1
Инсульты в анамнезе	2
Очаговые субъективные неврологические симптомы	2
Очаговые объективные неврологические знаки	2

*Сумма 4 балла и менее свидетельствует в пользу болезни Альцгеймера, 6 баллов и более — в пользу сосудистой деменции.

Дифференциальная диагностика

Подробнее *см. раздел «Болезнь Альцгеймера»*.

Основные заболевания, с которыми необходимо дифференцировать сосудистую деменцию:

- делирий (спутанность);
- депрессивная псевдодеменция;
- болезнь Альцгеймера;
- болезнь Паркинсона;
- деменция с тельцами Леви;
- лобно-височная деменция;
- мультисистемная атрофия;
- нормотензивная гидроцефалия;
- опухоль головного мозга.

Клинические рекомендации

Основные принципы лечения сосудистой деменции включают сочетание собственно патогенетической терапии, направленной на лечение первичного сосудистого заболевания и предупреждение последующих нарушений мозгового кровообращения (в том числе улучшение церебральной гемодинамики и нейропротекцию), и лечение когнитивных и психопатологических расстройств.

Дополнительные меры терапевтического воздействия включают коррекцию двигательных, вегетативных и других сопутствующих неврологических нарушений.

лечение сопутствующих соматических заболеваний и социально-психологическую реабилитацию больных.

Предупреждение повторных клинических (инсульт) и субклинических ишемических эпизодов преходящих нарушений мозгового кровообращения, с которыми связано прогрессирование когнитивного дефицита, включает длительный прием антиагрегантов. Препарат выбора — ацетилсалициловая кислота (50–100 мг/сут), при ее недостаточной эффективности — клопидогрел (75 мг/сут). При высоком риске кардиогенной эмболии (например, при постоянной форме мерцательной аритмии) и коагулопатиях рекомендовано назначение непрямых антикоагулянтов — варфарин (2,5–10 мг/сут) под контролем Международного нормализованного отношения (МНО). У больных с обширной лейкоэнцефалопатией применение антиагрегантов ограничено из-за повышенного риска внутримозговых кровоизлияний.

Для оптимизации кровоснабжения головного мозга применяют различные вазоактивные средства (винпоцетин, пентоксифиллин, ницерголин), однако их способность существенно уменьшать когнитивный дефицит или устранять его причину при сосудистой деменции не доказана.

Важное значение для прогноза может иметь применение нейропротективных и нейротрофических средств: курсовое лечение церебролизином (по 10–20 мл в 100 мл изотонического раствора хлорида натрия в/в капельно, на курс 20 инфузий), депротеинизированным гемодиализатом, гемодериватом (по 600–1200 мг/сут в 3 приема внутрь в течение 4–6 нед) и курсовая терапия этилметилгидроксипиридин сукцинатом.

Улучшение когнитивных функций

Как и при лечении болезни Альцгеймера, применялись различные ингибиторы ацетилхолинэстеразы и антиглутаматергическое средство мемантин (ингибитор NMDA-рецепторов). В международных исследованиях при сосудистой деменции доказана эффективность лишь 4 препаратов: донепезил, галантамин, ривастигмин и мемантин. Однако галантамин, ривастигмин и донепезил не зарегистрированы в России по показанию «сосудистая деменция». Мемантин достоверно улучшает когнитивное функционирование, но способность улучшать повседневную активность пациентов с сосудистой деменцией для него не была доказана

К препаратам с предполагаемой эффективностью при сосудистой деменции можно отнести предшественники ацетилхолина — цитиколин и холина альфосцерат. Цитиколин применяют в виде питьевого раствора (1000 мг/сут в 2 приема). Доза холина альфосцерата составляет 1200 мг/сут (в 3 приема). Продолжительность курсовой терапии — от 3 до 6 мес.

Несмотря на полученные в краткосрочных контролируемых исследованиях данные об умеренном положительном эффекте гинкго двулопастного листьев экстракта при сосудистой деменции, их долгосрочная эффективность не подтверждена.

Лечение психопатологических и поведенческих расстройств

При депрессии показано лечение пирлиндолом, тианептином, сертралином, миртазапином (особенно при нарушении сна), ингибиторами обратного захвата серотонина (пароксетин, эсциталопрам, циталопрам). При лечении тревожных расстройств показаны эти же препараты, а также кратковременные курсы алпразолама и лоразепама. При бредовых и галлюцинаторных расстройствах рекомендованы атипичные нейролептики (рисперидон, кветиапин, оланзапин). При выраженном психомоторном возбуждении возможно кратковременное использование галоперидола в небольших дозах.

При развитии спутанности сознания прежде всего необходимо выяснить его причину, после чего применить специфические терапевтические мероприятия (в том числе неотложную госпитализацию при необходимости).

Для лечения состояния спутанности целесообразно в/в или в/м введение холина альфосцерата в дозе 1000 мг/сут в течение 10 дней с последующим переходом к пероральному приему. Для купирования неадекватного поведения при спутанно-

сти сознания кратковременно назначают рисперидон, галоперидол в минимальных зонах

Прогноз

Сосудистая деменция чаще всего не достигает степени глубокого распада психических функций, характерного для болезни Альцгеймера. В течение 3 лет выживают в среднем 66,7% пожилых больных с сосудистой деменцией (при болезни Альцгеймера этот показатель равен 42,2%, для лиц без деменции — 23,1%). Развитие деменции после инсульта — крайне неблагоприятный прогностический фактор: в ближайшие годы после инсульта при сосудистой деменции смертность достигает 20%, в то время как у лиц, перенесших инсульт без последующего развития деменции, — 7%. Больные сосудистой деменцией нетрудоспособны.

Делирий, не вызванный алкоголем или другими психоактивными веществами

В МКБ-10 (F05) это расстройство описано как органический церебральный синдром, не имеющий специфической этиологии, характеризуемый сочетанными расстройствами сознания, внимания, восприятия, мышления, памяти, психомоторного поведения, эмоций, ритма «сон–бодрствование».

Эпидемиология

Делирий встречается приблизительно у 10% стационарных больных, у 20% больных с тяжелыми ожогами, у 30% больных отделения интенсивной терапии, у 30% пациентов с синдромом приобретенного иммунодефицита (Kaplan H.I., Sadock B.J., 1999). Повышенная предрасположенность к делирию отмечается у пожилых лиц, а также у очень молодых лиц и детей.

Классификация

Классификация делириоз[illegible] стройств строится с учетом их этиолог[illegible] (адаптированный вариант классифик[illegible] МКБ-10) в пределах органического п[illegible] хического расстройства и клинической картины синдрома (наличия/отсутствия признаков деменции, соответствия расстройства всем критериям делирия).

- F05.0. Делирий не на фоне деменции.
  - — F05.00 — в связи с травмой головного мозга.
  - — F05.01 — в связи с сосудистым заболеванием головного мозга
  - — F05.02 — в связи с эпилепсией
  - — F05.03 — в связи с новообразованием (опухолью) головного мозга
  - — F05.04 — в связи с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекция)
  - — F05.05 — в связи с нейросифилисом
  - — F05.06 — в связи с другими вирусными и бактериальными нейроинфекциями
  - — F05.07 — в связи с другими заболеваниями.
  - — F05.08 — в связи со смешанными заболеваниями.
  - — F05.09 — в связи с неуточненным заболеванием.

Во всех указанных случаях признаки деменции до начала заболевания отсутствуют.

- F05.1 Делирий на фоне деменции.
  - — F05.10 — в связи с травмой головного мозга.
  - — F05.11 — в связи с сосудистым заболеванием головного мозга.
  - — F05.12 — в связи с эпилепсией.
  - — F05.13 — в связи с новообразованием (опухолью) головного мозга.
  - — F05.14 — в связи с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекция).
  - — F05.15 — в связи с нейросифилисом.
  - — F05.16 — в связи с другими вирусными и бактериальными нейроинфекциями
  - — F05.17 — в связи с другими заболеваниями.
  - — F05.18 — в связи со смешанными заболеваниями.
  - — F05.19 — в связи с неуточненным заболеванием.

расстройство представляет следствие органического заболевания, в клинической картине которого наряду с признаками делирия (F05) имеются признаки деменции в соответствии с критериями (F00–F03).

- F05.8. **Другой делирий**. Есть признаки делирия (F05), но не удается достоверно установить наличие либо отсутствие деменции. Используется тот же принцип кодировки с помощью дополнительного шестого знака для этиологической характеристики (F05.80 — в связи с травмой головного мозга... F05.89 — в связи с неуточненным заболеванием).
- F05.9. **Делирий неуточненный**. Клиническая картина не полностью соответствует всем критериям делирия (F05) при наличии общих критериев органического заболевания (F06). Используется тот же принцип кодировки с помощью дополнительного шестого знака для этиологической характеристики (F05.80 — в связи с травмой головного мозга... F05.89 — в связи с неуточненным заболеванием).

Этиология и патогенез

Делирий возникает при различных болезненных состояниях — тяжело протекающих инфекционных заболеваниях (в том числе энцефалитах, менингитах), при нарушениях мозгового кровообращения, интоксикациях, при тяжелой соматической патологии с сердечно-сосудистой недостаточностью, заболеваниями печени, почек, нарушениями обмена веществ, при побочном действии ряда лекарственных средств, в послеоперационном периоде, в ситуациях сенсорной депривации, длительного психофизического перенапряжения. В развитии делирия имеет значение гиперстимуляция эволюционно древних структур среднего мозга и ствола, чем и объясняется приуроченность развития расстройства к фазам перехода от сна к бодрствованию, наличие переживаний страха, устрашающих зрительных галлюцинаций.

Клинические признаки и симптомы

Клиническая картина делирия достаточна типична. Состояние развивается остро (чаще в ночное время), ему нередко предшествует изменение психического состояния пациента в виде расстройств сна, тревоги, суетливости, вегетативных нарушений (тремор, потливость, расстройства терморегуляции и др.). Развернутая клиническая картина болезни характеризуется нарушением ориентировки во времени и пространстве, галлюцинаторным помрачением сознания с преобладанием истинных зрительных галлюцинаций, зрительных иллюзий и парейдолий, образным бредом и двигательным возбуждением, нарушением цикличности сна и бодрствования. Уровень сознания варьирует от возбуждения до сопора. Возможно чередование с периодами ясного сознания и критического отношения к болезненным проявлениям. Об утяжелении состояния свидетельствуют такие симптомы, как мусситирование, бормочущая речь, снижение двигательной активности. Состояние характеризуется и выраженным соматическим неблагополучием — полиморфными вегетативными нарушениями, гипертермией, нарушениями сердечно-сосудистой деятельности. После выхода из острого состояния у пациента, как правило, сохранены воспоминания о перенесенном психозе; при тяжелом течении психоза возможна частичная амнезия.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Для постановки диагноза делирия необходимо наличие следующих критериев (МКБ-10, 1994):

- продолжительность расстройства до 6 мес;
- измененное сознание (от оглушенности до комы) и внимание (снижение способности направлять, фиксировать, поддерживать и переключать внимание);

- [illegible]
- [illegible]
- нарушения ритма сна и бодрствования,
- эмоциональные расстройства (страх, [illegible] растерянность, недоумение, раст[illegible] и др.).

[illegible] состояние требует немедлительного выя[illegible] причины расстройства, оценки актуального соматического состояния пациента, [illegible] антитромботической терапии, оценки жизненно важных функций, выбора тактики неотложного вмешательства.

Для диагностики важно выяснить анамнестические сведения, прежде всего со слов близких, поскольку получить соответствующие сведения у пациента не представляется возможным из-за непродуктивности контакта. Для выяснения причины делирия, оценки жизненно важных функций необходимы тщательное соматоневрологическое обследование, лабораторные исследования (стандартные анализы крови и мочи, биохимическое исследование крови, токсикологическое исследование мочи, функциональные пробы печени и почек), рентгенологическое обследование грудной клетки, ЭКГ, ЭЭГ, КТ головного мозга.

Дифференциальная диагностика

Это состояние следует дифференцировать с:

- делирием, вызванным алкоголем или психоактивными веществами;
- иными острыми, в том числе неорганическими, психозами (транзиторными психотическими расстройствами,

[illegible] значение специфичн[illegible] [illegible]ктов с зависимостью [illegible] веществ [illegible] [illegible]морбид и наличие иных пат[illegible] [illegible] в симптомов у больных с острым [illegible]нений, длительное течение [illegible] с прогрессирующим распадом [illegible] функций у больных деменцией.

Клинические рекомендации

Лечебная тактика предполагает прежде всего устранение причины развития делирия, принятие неотложных мер для поддержания жизни пациента (коррекция метаболических нарушений, обеспечение водного, электролитного баланса), включая постоянное наблюдение, уход, создание оптимальной для больных делирием обстановки — исключение внешних раздражителей, пребывание в тихом освещенном помещении.

Стационарное лечение осуществляют для купирования острого психотического состояния с обильной продуктивной психопатологической симптоматикой, психомоторным возбуждением, отсутствием критики к болезни, тяжелым соматическим состоянием пациента, а также при неясной природе заболевания.

Длительность пребывания в стационаре для решения диагностических проблем составляет 2 нед, во всех остальных случаях она обычно равна 60 сут.

Амбулаторное лечение проводят после перенесенного острого психоза. Оно направлено на профилактику рецидивов болезни. Длительность амбулаторного лечения составляет не менее 2 мес.

Исходя из особенностей патогенеза, развернутой клинической картины делирия (энцефалопатия, гипоксия и отек мозга, нарушение водно-электролитного, кислотно-основного, витаминного баланса, вегетативный и гемодинамический сдвиг) лечение предполагает непременное про-

ведение соответствующих терапевтических мероприятий:

- дезинтоксикация;
- ликвидация метаболических нарушений;
- устранение гемодинамических нарушений;
- предупреждение (а при наличии — устранение) отека мозга и других расстройств.

С учетом характера ведущего психопатологического синдрома решают вопрос о применении нейролептических препаратов и других методов психиатрического лечения. При этом важно учитывать пожилой возраст больных, их соматическое состояние (использование минимальных доз, избегание назначения нейролептиков).

Для купирования психотических расстройств применяют преимущественно транквилизаторы: диазепам (до 40 мг/сут; как правило, парентерально) и бромдигидрохлорфенилбензодиазепин (до 3 мг/сут) и др. Нейролептики используют для купирования резкого психомоторного возбуждения при отсутствии у больных выраженной соматической патологии: галоперидол (2–3 мл 0,5% раствора в/м или в/в 1–2 раза в сутки), левомепромазин (до 50 мг/сут), сульпирид (600 мг/сут). При лечении следует учитывать, что нейролептики (левомепромазин), обладая адренолитическим действием, способствуют снижению артериального давления, повышению проницаемости сосудистой стенки, нарастанию отека мозга.

Используют также ноотропы: пирацетам (20% раствор парентерально по 10–20 мл); гопантеновую кислоту (15–30 мл сиропа внутрь в сутки) и др.

Прогноз

Прогноз в целом благоприятный, определяется соматическим состоянием больного, качеством оказываемой в период психоза помощи и дальнейших реабилитационных мероприятий.

Делирий расценивается как преходящее расстройство, которое купируется в течение 4 нед. В некоторых случаях (на фоне хронического заболевания печени, карциномы, эндокардита) заболевание может тянуться до полугода. При неблагоприятном течении возможен исход в деменцию. В случаях затяжного (более года) течения болезни резко повышается смертность пациентов, страдающих делирием, — до 40–50%.

Органический амнестический синдром, не вызванный алкоголем или другими психоактивными веществами

Амнестический синдром (F04) — состояние, характеризуемое выраженными расстройствами памяти на недавние и отдаленные события вследствие органического поражения головного мозга, ведущими к существенному ухудшению социального и профессионального функционирования. Восприятие и другие когнитивные функции обычно сохранены, что обусловливает очевидность расстройств памяти.

Эпидемиология

Частота амнестических расстройств при органических психических расстройствах соотносится с контингентом больных. У пациентов нейрохирургических отделений амнестические синдромы отмечаются в 15% случаев как патогномоничные расстройства при тяжелых черепно-мозговых травмах — в 25–30%; у пациентов нейрососудистых отделений кратковременные эпизоды амнезии регистрируют в 30% случаев.

Классификация

Органический амнестический синдром — следствие органического заболевания различной этиологии (МКБ-10, адаптированный вариант классификации).

- F04.0 — в связи с травмой головного мозга.
- F04.1 — в связи с сосудистым заболеванием головного мозга.
- F04.2 — в связи с эпилепсией.
- F04.3 — в связи с новообразованием (опухолью) головного мозга.
- F04.4 — в связи с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекция).
- F04.5 — в связи с нейросифилисом.
- F04.6 — в связи с другими вирусными и бактериальными нейроинфекциями.
- F04.7 — в связи с другими заболеваниями.
- F04.8 — в связи со смешанными заболеваниями.
- F04.9 — в связи с неуточненным заболеванием.

В зависимости от выраженности нарушений памяти выделяют:

- **амнестический синдром легкой степени** (относительно негрубые нарушения памяти, неточная ориентировка в месте и времени);
- **амнестический синдром средней степени** (явные нарушения памяти на события прошлого и настоящего, дезориентировка в месте и времени, явления ретроградной и антероградной амнезии);
- **амнестический синдром тяжелой степени** (грубые нарушения памяти, ориентировки, выраженная ретроградная и антероградная амнезия, возможны конфабуляции).

Этиология и патогенез

Амнестическое расстройство может быть обусловлено любым патологическим процессом, повреждающим диэнцефальные и медиальные височные структуры (например, сосцевидные тела, гиппокамп, свод). Выделяют следующие причины амнезии:

- системные соматические заболевания,
- гипогликемия,
- первичное заболевание (поражение) головного мозга;
- височная эпилепсия;
- черепно-мозговые травмы;
- опухоли;
- цереброваскулярные заболевания (атеросклероз, инсульт);
- хирургические вмешательства;
- гипоксия (в том числе при попытке повешения или отравления угарным газом);
- рассеянный склероз;
- герпетический энцефалит;
- интоксикация.

Транзиторный амнестический синдром может возникнуть при эпилепсии, сердечно-сосудистой недостаточности; **постоянный амнестический синдром** — при черепно-мозговых травмах, отравлении окисью углерода, герпетическом энцефалите.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Для диагностики амнестического синдрома необходимо учитывать:

- преобладание в клинической картине расстройства памяти;
- отсутствие дефекта в непосредственном воспроизведении, а также дефекта внимания и сознания, отсутствие глобального интеллектуального нарушения;
- данные анамнеза о перенесенной экзогенной вредности с последующим развитием расстройства;
- данные объективного исследования о наличии патологического процесса (особенно билатерального поражения, поражения диэнцефальной системы, средневисочных структур).

Наиболее типичный вид расстройства памяти — прогрессирующая амнезия, для которой характерен закономерно последовательный распад памяти (нарушение способности к воспроизведению событий прошлого в обратном порядке их возникновения) с достаточно долгим сохранением наиболее организованных и автоматизированных знаний. При фиксационной амнезии имеют место расстройства запоминания, амнестическая дезориентировка в месте, времени и собственной личности.

При амнестическом синдроме могут наблюдаться и расстройства памяти в виде антероградной, ретроградной амнезий, конфабуляций (ложных воспоминаний о событиях, якобы имевших место в жизни

[illegible] В различных интеллектуально-мнестическим снижением конфабуляции [illegible] редко и неэлементарный характер.

По мере развития расстройства выявляются эмоционально-волевые нарушения (эмоциональную утлощенность, отсутствие инициативы), расстройства критических способностей.

Объем необходимых обследований и консультаций определяют в соответствии с предположительной причиной амнестического синдрома как одного из клинических вариантов органического психического расстройства.

Важную роль при диагностике амнестического синдрома играют данные экспериментально-психологического (психодиагностического) исследования, которое проводит медицинский психолог по показаниям врача-психиатра. Используют минимальный набор экспериментальных методов, прежде всего позволяющих провести исследование памяти (узнавание предметов, запоминание 10 слов, опосредованное запоминание по Леонтьеву, пиктограмма, запоминание коротких рассказов, картинок, пробы на опознание запоминаемых предметов и др.). Для получения полной картины об особенностях структуре психических процессов, индивидуально-психологических свойств и психическом состоянии пациента проводят также исследование умственной работоспособности и внимания (отсчитывание, черно-белые и цветные таблицы Шульте, счет по Крепелину, корректурная проба Бурдона и др.), ассоциативной сферы (ответные ассоциации, свободные ассоциации, тематические ассоциации, пиктограмма и др.), мыслительной деятельности (исключение предметов, исключение понятий, сравнение понятий и др.), индивидуально-психологических особенностей (различные шкалы самооценки, проективные тесты, личностные опросники)

Дифференциальная диагностика

Амнестический органический синдром следует дифференцировать с иными пси[illegible] [illegible] структуре [illegible] нарушения [illegible] расстройствами [illegible] при употреблении психоактивных веществ), а также с [illegible] расстройствами [illegible] амнезии.

В структуре [illegible] расстройств [illegible] другие нарушения когнитивных функций [illegible] заболевания хронического прогрессирующее. При диссоциативной амнезии выявляют психогенную обусловленность расстройства, отсутствие эти[illegible] значимых признаков [illegible] поражения, вариабельность проявлений амнезии, их избирательность. Амнезии при употреблении психоактивных веществ сопровождаются отчетливо выраженными фиксационными расстройствами [illegible] и специфические анамнезы. Для распознавания симуляции амнезии важны несоответствие предъявляемых симптомов клинической картине амнестического синдрома и выявление возможных целевых установок субъекта.

Клинические рекомендации

Стационарное лечение больных с амнестическим синдромом показано для решения диагностических вопросов, лечения основного заболевания, подбора адекватной терапии, требующей стационарных условий, а также во всех случаях развития амнестического синдрома у одиноких больных. Амбулаторное лечение показано в случае нетяжелых или кратковременных проявлений амнестического синдрома при наличии соответствующего ухода и надзора за больным.

Длительность лечения в стационаре — от 2 нед до 6 мес, амбулаторно — до 6 мес. При сохранении амнестического синдрома свыше этого срока рекомендовано ведение больного в соответствии с протоколом ведения пациента, страдающего деменцией.

Этиотропная терапия включает лечение заболевания, вызвавшего развитие амнестического синдрома (интоксикация, гипоксия, системные соматические

заболевания, первичное поражение головного мозга и др.). Основное значение при лечении амнестических расстройств имеет **патогенетическая терапия**, преследующая цель нормализовать мозговой кровоток, улучшить обменные процессы.

Используют препараты ноотропного, нейрометаболического действия, церебропротекторы.

Из корректоров мозгового кровообращения показаны винпоцетин (15 мг/сут), комплексный препарат, содержащий гексобендин, этамиван и этофиллин (1–2 драже 3 раза в день), циннаризин (50–70 мг/сут).

Из препаратов с преимущественно с ноотропным действием рекомендуют следующие:

- ***Мемантин*** *(суточная доза 20 мг в 2 приема) в течение 2 мес.*
- ***Никотиноил гамма-аминомасляная кислота*** *(40–150 мг/сут) в течение 1–2 мес.*
- ***Пирацетам*** *(1200–2400 мг/сут) до 6 нед.*
- ***Гопантеновая кислота*** *(1000–1500 мг/сут).*
- ***Пиритинол*** *(300–400 мг/сут) в течение 1–3 мес.*
- ***Церебролизин*** *(5 мл в/м) в течение месяца.*
- ***Гинкго двулопастного листьев экстракт*** *(3 таблетки в сутки во время еды).*

Положительное влияние на обменные процессы за счет антигипоксического, анаболического действия оказывают инозин (до 100 мг/кг в 3–4 приема; курс лечения 5–8 дней), нандролон (100–200 мг, в/м, 1 раз/нед). Сосудорасширяющее, метаболическое действие оказывает препарат аденозина фосфат* (25–50 мг/сут в течение 2–4 нед).

Для купирования возможных острых психозов, часто протекающих со спутанностью, психомоторным возбуждением, рудиментарными галлюцинаторно-бредовыми расстройствами, правильнее назначать [illegible] состояние. Возрастающая в данном случае вероятность развития соматических осложнений [illegible]

- ***Алимемазин*** *(до 100 мг/сут)*
- ***Галоперидол*** *(среднесуточная доза 5–10 мг).*
- ***Левомепромазин*** *(25–50 мг/сут)*
- ***Тиоридазин*** *(до 100 мг/сут).*
- ***Хлорпромазин*** *(до 100 мг/сут).*

При развитии побочных явлений дозу нейролептиков следует уменьшить или заменить препарат на анксиолитик.

Комплекс лечебных мероприятий включает поддерживающую психотерапию и разъяснительную работу с родственниками.

Прогноз

Прогноз при органически обусловленном амнестическом расстройстве индивидуален, определяется течением основного заболевания и в целом благоприятен — вероятно значительное уменьшение проявлений амнестического синдрома вплоть до полного выздоровления. По мере развития расстройства могут формироваться изменения личности разной степени выраженности, вплоть до деменции. Прогноз неблагоприятен при развитии энцефалопатии Вернике, основные проявления которой включают делирий, нистагм, офтальмоплегию и атаксию.

Другие психические расстройства, обусловленные повреждением и дисфункцией головного мозга или соматической болезнью

Объединяет психические расстройства, включаемые в эту группу (F06), тот факт, что они сами по себе не позволяют определенно говорить о диагнозе органического психического расстройства.

Эти расстройства с учетом их клинического оформления имеют меньше оснований, как сказано в МКБ-10, быть причисленными к разделу органических

психических расстройств (как при деменции или делирии). Их включение в раздел органических основано на гипотезе, что они причинно связаны с дисфункцией мозга вследствие первичного церебрального заболевания или различных заболеваний (системные, эндокринные, соматические, интоксикации), вторично поражающих мозг, а не встречаются случайно при органических поражениях и не являются психологической реакцией на заболевание.

Эпидемиология

Показатели распространенности данной категории органических психических расстройств весьма вариабельны, что объясняется неоднородностью их клинических проявлений (на синдромальном уровне, с учетом тяжести — психотические и непсихотические варианты), этиопатогенетического полиморфизма. Значимо в этом отношении то, что психотические варианты этих расстройств в силу их клинической очевидности, влияния на социальное функционирование пациента диагностируют чаще, тогда как астеническую и аффективную патологию, весьма характерную для ряда соматических заболеваний и дисфункций головного мозга, на практике нередко игнорируют. Значительная часть этих расстройств в соответствии с их этиологией встречается во внепсихиатрической практике.

Классификация

Классификация данной категории расстройств строится с учетом тех же общих принципов, используемых в разделе «Органические психические расстройства» (F00-F09): этиология, клиническая характеристика на синдромальном уровне (ведущий синдром, при некоторых синдромах разграничение психотического и непсихотического уровней патологии, по типологии).

Этиологию (адаптированный вариант классификации МКБ-10) уточняют с помощью пятого или шестого знака.

- F06.-0 — в связи с травмой головного мозга.
- F06.-1 — в связи с сосудистым заболеванием головного мозга.
- F06.-2 — в связи с эпилепсией.
- F06.-3 — в связи с новообразованием (опухолью) головного мозга.
- F06.-4 — в связи с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекция).
- F06.-5 — в связи с нейроинфекцией.
- F06.-6 — в связи с другими вирусными и бактериальными нейроинфекциями.
- F06.-7 — в связи с другими заболеваниями.
- F06.-8 — в связи со смешанными заболеваниями.
- F06.-9 — в связи с неуточненным заболеванием.

В зависимости от характера ведущего синдрома выделяют следующие диагностические категории:

- F06.0- — органический галлюциноз.
- F06.1- — органическое кататоническое состояние.
- F06.2- — органическое бредовое (шизофреноподобное) расстройство.
- F06.3- — органические расстройства настроения (аффективные).
- F06.4- — органическое тревожное расстройство.
- F06.5- — органическое диссоциативное расстройство.
- F06.6- — органическое эмоционально лабильное (астеническое) расстройство.
- F06.7- — легкое когнитивное расстройство.
- F06.8- — другие уточненные психические расстройства, обусловленные повреждением и дисфункцией головного мозга или соматической болезнью.
- F06.9- — другие неуточненные психические расстройства, обусловленные повреждением и дисфункцией головного мозга или соматической болезнью.

Типологию и выраженность органических аффективных расстройств уточняют пятым знаком:

- F06.30 — психотическое маниакальное расстройство.
- F06.31 — психотическое биполярное расстройство...

[illegible]

- F06.3[illegible] — психотическое депрессивное [illegible]
- F06.33 — [illegible] стройство
- F06.34 [illegible] ство
- F06.35 — непсихотическое [illegible] расстройство
- F06.36 — непсихотическое депрессивное [illegible]
- F06.37 — непсихо[illegible] расстройство.

С помощью пятого знака указывается [illegible] глубина и в следующих рубриках.

- Другие уточненные психические расстройства... (F06.8):
  - F06.81 — психотическое расстройство,
  - F06.82 — непсихотическое расстройство.
- Другие неуточненные психические расстройства... (F06.9):
  - F06.91 — психотическое расстройство,
  - F06.92 — непсихотическое расстройство

Этиология и патогенез

В МКБ-10 в качестве этиологических факторов (состояний, увеличивающих риск появления синдрома, классифицируемого в этом разделе) указаны эпилепсия, лимбический энцефалит, болезнь Хантингтона, травма головного мозга, новообразование мозга, экстракраниальная неоплазма с отдаленными последствиями для ЦНС (особенно это касается карциномы поджелудочной железы), церебрально-сосудистые болезни, поражения или врожденные пороки развития, системная красная волчанка и другие коллагеновые заболевания, эндокринные заболевания (особенно гипо- и гипертиреоидизм, болезнь Кушинга), обменные заболевания (например, гипогликемия, порфирия, гипоксия), тропические инфекционные и паразитарные болезни (трипаносомоз), токсические эффекты непсихотропных препаратов (пропранолол, леводопа, [illegible] гормональные [illegible] антиаритмические [illegible]). С учетом [illegible] характеристики, как уже упоминалось, выделяют две категории расстройств: причинно связанные с [illegible] вследствие первичного церебрального заболевания и вторичного поражения мозга при различных системных, эндокринных, соматических заболеваниях и состояниях интоксикации (вне рамок зависимости).

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

При квалификации клинических синдромов этой категории расстройств как органических принимают во внимание следующие диагностические соображения:

- наличие болезни, повреждения или дисфункции головного мозга либо системного заболевания, определенно связанного с расстройством;
- взаимосвязь во времени (недели или несколько месяцев) между развитием основного заболевания и началом развития психического расстройства;
- выздоровление от психического расстройства вслед за устранением или излечением предполагаемого основного заболевания;
- отсутствие предположительных данных об иной причине психического расстройства (выраженная семейная отягощенность, провоцирующий стресс).

Считается, что для достоверной диагностики необходимо наличие всех диагностических условий; при констатации первых двух диагностика носит предположительный характер.

Психопатологические проявления при указанных заболеваниях достаточно разнообразны. В целом они представляют синдромы с преобладающими расстройствами восприятия (галлюцинации), мышления (бред), настроения и эмоций, а также синдромы, проявляющиеся снижением когнитивной продуктивности (вне рамок деменции).

Клинические исследования, рекомендуемые при диагностике данной категории органических психических расстройств, осуществляют с учетом приоритетной диагностической модели (этиопатогенетическая и клинико-феноменологическая специфика состояния). Они включают стандартный алгоритм обоснования причины заболевания (экзогенно-органического, соматического), синдромальной оценки, квалификации тяжести состояния в целом — общеклинические методы обследования, ЭЭГ, реоэнцефалографию (РЭГ), КТ, а также консультации врачей-специалистов в той области, к которой относится выявленное заболевание; патопсихологическое исследование.

Клинические рекомендации

Терапии в зависимости от ведущего синдрома используют анксиолитики, антидепрессанты (седативного, сбалансированного или активирующего действия), нейролептики и их различные сочетания в зависимости от структуры расстройства. С учетом органического фона предпочтительны средства с минимальными побочными действиями, применяемые короткими курсами. При необходимости используют ноотропы, ангиопротекторы, вазоактивные средства, метаболики, антигипертензивные, противоэпилептические средства, диуретики. Проводят индивидуальную и групповую психотерапевтическую работу.

Лечение проводят преимущественно стационарно. Цели амбулаторного лечения — поддерживающая терапия (2–3 мес) и курсы противорецидивного лечения.

Отмеченные общие закономерности диагностической группы F06 относят и к отдельным ее клиническим вариантам, которые дифференцированы в зависимости от характера преобладающей психической патологии на синдромальном уровне. Эти рассмотренные ниже синдромы обладают определенной спецификой с точки зрения этиологии, дифференциальной диагностики, прогноза и, естественно, лечебной тактики.

Органический галлюциноз

Код по МКБ-10 — F06.0.

Этиология

Для этиологии органического галлюциноза характерно наиболее частое развитие при локальном поражении височной, теменной и затылочной долей головного мозга вследствие объемных поражений головного мозга, эпилепсии, черепно-мозговых травм.

Клинические признаки и симптомы

В клинической картине данного расстройства доминируют (постоянно или рецидивами) обманы восприятия, преимущественно в форме зрительного, слухового галлюциноза, а также обонятельных, тактильных и иных галлюцинаций, включая синдром Кандинского–Клерамбо. Галлюцинации возникают на фоне ясного сознания и могут осознаваться больным как таковые, хотя и не всегда. Галлюцинации, как правило, истинные, могут сопровождаться деперсонализационными и дереализационными расстройствами. Характерны также элементарные зрительные и слуховые галлюцинации в форме восприятия беспредметных образов (фотопсии), отдельных звуков (акоазмы).

Возможна бредовая трактовка галлюцинаций, но обычно критика сохранена.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Для диагностики важно установление с помощью объективных методов обследования органического генеза расстройства. Имеют значение специфический анамнез, свидетельствующий о перенесенной экзогенно-органической вредности, особенности синдромокинеза психоза (зависимость от этой актуальной вредности),

[illegible]

[illegible] (СКП и др.). Такие [illegible] шизофренического психоза, как [illegible] симптоматических психотических расстройств [illegible]

[illegible] лишения, выражения [illegible] самовнушения, доминирующей [illegible] или бредовых расстройств [illegible] диагностическое значение [illegible] ческая специфика самого галлюцинаторного феномена — стереотипность, устойчивость, прежняя в определенном пространстве.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику в случаях органического галлюциноза, как и при других вариантах органических психозов, проводят с [illegible] ми психозами, галлюцинозом вследствие применения психоактивных веществ, психогенными (реактивными) психозами. Учитывают данные анамнеза, различия [illegible]

При [illegible] быть выявлены признаки прогредиентного психического расстройства, при оценке актуального психического состояния — иные патогномоничные для шизофрении нарушения (как продуктивные, так и негативные); галлюцинаторные расстройства оформлены обычно по типу псевдогаллюцинаций, трактовка их бредовая, критическое отношение к болезни отсутствует.

Для диагностики галлюциноза вследствие употребления психоактивных веществ помимо наркологического анамнеза имеет значение прежде всего констатация измененного сознания.

Психогенные (реактивные) психозы с галлюцинаторными расстройствами в клинической картине выявляют на фоне актуальной психогении, которая находит отражение в содержании истинных слуховых, зрительных галлюцинаций; могут быть психогенная спутанность и иные диссоциативные расстройства

Лечебные рекомендации

Симптоматическую терапию проводят с учетом остроты болезненного состояния и наличия органического поражения головного мозга. Применяют нейролептики, показанные при острых галлюцинаторных расстройствах:

- *Перфеназин* по 8–16 мг/сут в 2–4 приема;
- *Галоперидол* по 5–10 мг/сут (максимально до 20 мг/сут);
- *Зуклопентиксол* по 10–20 мг/сут (максимально до 50 мг/сут);
- *Рисперидон* по 0,5 мг/сут в 2 приема, постепенно увеличивая дозу до 1–2 мг/сут.

Также используют трифлуоперазин, флупентиксол, тиопроперазин.

Патогенетическая терапия предполагает использование средств, нормализующих мозговую гемодинамику и мозговой метаболизм как при остром состоянии, так и на этапе амбулаторного поддерживающего лечения.

Прогноз

Прогноз в целом относительно благоприятный, определяется соматическим состоянием больного, качеством оказываемой помощи в период психоза и дальнейшей поддерживающей терапии.

Органическое кататоническое состояние

Код по МКБ-10 — F06.1.

Этиология

Считается, что органическое кататоническое расстройство наиболее часто бывает обусловлено энцефалитом (стволовым) и отравлением угарным газом.

Клинические признаки и симптомы

Для данного расстройства характерны сниженная (ступор) или повышенная (возбуждение) психомоторная активность в совокупности с другими кататоническими симптомами (стереотипии, восковая гибкость, импульсивность, мутизм, симптомы «воздушной подушки», «зубчатое колеса»). Эти полярные психомоторные расстройства могут перемежаться, при этом возникают быстрые непредвиденные смены состояния сниженной и повышенной активности. В настоящее время не ясно, может ли данное расстройство возникать при ясном сознании или оно всегда бывает проявлением делирия с последующей амнезией.

Органически обусловленная кататония отличается определенной спецификой — частотой атонических ступоров (со снижением мышечного тонуса), наличием при каталепсии тремора.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Для распознавания расстройства имеют значение следующие диагностические соображения:

- наличие общих критериев диагностики органического психического расстройства, в частности F06;
- уточнение по данным анамнеза, неврологического обследования, с помощью объективных методов обследования специфической этиологии (с учетом предпочтительных причин расстройства);
- наличие общих критериев диагностики кататонии;
- выявление ее специфики в связи с органической этиологией.

Дифференциальная диагностика

Расстройство следует дифференцировать с кататонической шизофренией, психогенным (диссоциативным) ступором, злокачественным нейролептическим синдромом.

Дифференциальная диагностика строится на оценке данных анамнеза, этиопатогенетических и клинических критериев. При шизофрении может быть выявлен специфический доманифестный этап болезни с иной патогномоничной для шизофрении симптоматикой, которая может быть установлена и в структуре кататонического приступа. Для диагностики психогенного депрессивного ступора также имеют значение специфические предпосылки (наличие субъективно значимой психогении), выраженность депрессивной симптоматики. При злокачественном нейролептическом синдроме диагностическое значение имеют данные анамнеза (массивное лечение нейролептиками, индивидуальная их плохая переносимость), на момент осмотра — общее тяжелое соматическое состояние, выраженные вегетативные расстройства, гипертермия, тенденция к нарастанию симптоматики с развитием аменции, комы.

Клинические рекомендации

Симптоматическая терапия органического кататонического расстройства направлена на купирование ведущего психопатологического синдрома с учетом риска развития побочного действия психотропных препаратов при применении у лиц с органическим поражением головного мозга.

При кататоническом возбуждении лечение осуществляют в соответствии с принципами купирования других видов психомоторного возбуждения. Используют следующие препараты:

- ***Клозапин*** *(150–450 мг/сут в 2–3 приема)*
- ***Галоперидол*** *(среднесуточная доза 20–30 мг).*
- ***Тиопроперазин*** *(начиная с 5 мг/сут, увеличивая на 5 мг каждые 2–3 дня до 20–25 мг/сут).*
- ***Трифлуоперазин*** *(начальная доза 1–5 мг/сут в 2–4 приема с постепенным увеличением дозы максимально до 80 мг).*

Для лечения кататонического ступора рекомендуют те же нейролептики, нормализующие двигательную активность больных: галоперидол, тиоридазин, трифлуоперазин.

Патогенетическая терапия предполагает использование средств, нормализующих мозговую гемодинамику и мозговой метаболизм у лиц с органическими психическими расстройствами (прежде всего на этапе амбулаторного поддерживающего лечения).

Прогноз

Прогноз при кататоническом расстройстве органического генеза, как и при других вариантах органического психотического расстройства, зависит от кататонического состояния больного, качества оказываемой помощи в период психоза и дальнейшей поддерживающей терапии.

Органическое бредовое расстройство

Код по МКБ-10 — F06.2.

Этиология

Органические психические расстройства с преобладанием бредовой симптоматики могут быть обусловлены любой органической вредностью, однако считается, что вероятность их возникновения выше при сосудистых поражениях головного мозга и височной эпилепсии. В развитии расстройства имеет значение очаг поражения (височная и теменная области правого полушария).

Клинические признаки и симптомы

Органическое бредовое (шизофреноподобное) расстройство — расстройство, клиническая картина которого характеризуется доминирующими стойкими или рецидивирующими бредовыми идеями различной структуры с возможными галлюцинациями, расстройствами мышления, аффективными нарушениями, отдельными кататоническими проявлениями. Бредовые идеи могут быть как рудиментарными, так и систематизированными, содержание их разнообразно, хотя чаще встречаются идеи преследования.

При текущем сосудистом [illegible] головного мозга бредовое расстройство представлено хроническими параноидными состояниями с несистематизированным бредом «малого размаха» (ущерба, отравления, ревности) в сочетании с истинными галлюцинаторными расстройствами (слуховыми, реже зрительными). Специфика клинического оформления бредовых расстройств сосудистого генеза проявляется актуальностью аффективных нарушений (раздражительность и гневливость, сменяющиеся благодушием), волнообразностью течения с утяжелением состояния в вечернее и ночное время, редукцией бредовой симптоматики по мере нарастания органического дефекта.

Паранойяльные психозы при эпилепсии часто оформляются по типу религиозного бреда; параноидные расстройства представлены экспансивно-параноидными состояниями с экстатическими переживаниями или депрессивно-параноидными состояниями с выраженными дисфориями. Формирование параноидных переживаний возможно по механизмам вторичного бреда при специфических для эпилепсии расстройствах восприятия (в частности зрительных религиозной тематики). При эпилепсии могут формироваться и парафренные бредовые состояния с соответствующим оформлением переживаний (как правило, религиозного содержания), повышенным аффектом, экстатическими переживаниями. Имеют значение и такие клинические особенности бредовых расстройств при эпилепсии, как обязательность прогредиентных патогномоничных для данной болезни изменений личности, обратные соотношения между судорожными и психотическими клиническими проявлениями.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Для диагностики данного расстройства, кроме соответствия общим критериям F06, должно отсутствие расстройств сознания (делирий), первичный (не связанный с галлюцинациями) характер бреда. При недостаточной подтвержденности или при неспецифическом характере «органической причины» диагноз не устанавливают. Обращают внимание, что это расстройство не может быть диагностировано в случаях острых и транзиторных психозов. Практика показывает, что данный диагноз подчас используют как альтернативу шизофрении при отсутствии убедительных для эндогенного заболевания симптомов. Целесообразность такого реабилитирующего подхода сомнительна. Убедительные данные о наличии органического этиологического фактора предопределяют постановку этого диагноза и в тех случаях, когда психические расстройства соответствуют критериям шизофрении (F20), стойкого (F22) или преходящего (F23) бредового расстройства.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику проводят с бредовыми состояниями иной, неорганической этиологии — параноидной шизофренией, хроническими бредовыми расстройствами, шизофреноподобными (бредовыми) психозами вследствие приема психоактивных веществ, а также с некоторыми органическими синдромами, если в их клинической картине имеют место бредовые расстройства (делирий, [illegible] деменция).

[illegible] имеют значение исключение хронического поражения как этиопатогенетического фактора, наличие специфического анамнеза (при шизофрении, состояниях зависимости) и патогномоничных, в первую очередь дефинитарных, расстройств. Ограничение органических бредовых расстройств от иных органических синдромов проводят с учетом превалирующего, подчас исчерпывающего характера бредовой симптоматики и клинической картине этих состояний, отсутствия расстройств сознания и глобального интеллектуального дефекта.

Клинические рекомендации

Для лечения бредовых расстройств используют широкий круг нейролептиков, выбор которых определяют индивидуально с учетом их лечебного эффекта и переносимости.

Используют нейролептики с выраженным общим антипсихотическим действием (галоперидол до 40 мг/сут) и избирательным антибредовым эффектом (трифлуоперазин в дозе 40 мг/сут, перфеназин в дозе 30–50 мг/сут). Для снижения бредовой напряженности показана их комбинация с нейролептиками седативного действия (хлорпромазин до 200 мг/сут, левомепромазин до 200 мг/сут). Активным антипсихотическим эффектом обладают зуклопентиксол (до 40 мг/сут), рисперидон (4–8 мг/сут) и оланзапин (15 мг/сут).

Использование пролонгированных нейролептиков у лиц с органическим бредовым расстройством ограничено в связи с особой реактивностью больных и высоким риском развития побочных эффектов. При назначении высоких доз нейролептиков на фоне выраженной резидуально-органической симптоматики следует одновременно применять холинолитические средства (бипериден, тригексифенидил и др.).

Прогноз

Прогноз зависит от характеристик ведущего расстройства (курабельность, фабула) и качества поддерживающей терапии после выписки из стационара.

Органические расстройства настроения

Код по МКБ-10 — F06.3.

Этиология

Органические расстройства настроения (аффективные расстройства) чаще

Клинические признаки и симптомы

[illegible]

Характерен широкий спектр клинических проявлений, обычно сопровождающихся изменением общего уровня [illegible]сти. Органические аффективные расстройства фенотипологически сопоставимы с аффективными синдромами [illegible]ского генеза, однако они обладают спецификой. Прежде всего это проявляется определенной органической окраской: сочетанием аффективной патологии с психоорганическими симптомами разной степени выраженности (астенией, снижением психической активности и когнитивного функционирования), зависимостью выраженности нарушений от динамики основного заболевания и эффективности его терапии. Однако в некоторых случаях эта зависимость утрачивается и аффективные расстройства приобретают затяжной монотонный характер.

Органическая природа заболевания сказывается и на клиническом оформлении аффективных синдромов. Характерны дисфорические депрессии, мориоподобные маниакальные состояния, состояния эйфории. Вместо отчетливых суточных колебаний аффекта в вечернее время наблюдается истощение, нарастание астении.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Данное расстройство как следствие органического заболевания должно соответствовать общим критериям диагностики [illegible]

[illegible] F06.32 — Депр[illegible]

Дифференциальная диагностика

Данный синдром необходимо дифференцировать с аффективными расстройствами неорганического генеза, [illegible] всего с эндогенными аффективными расстройствами, с аффективными нарушениями при зависимости от психоактивных веществ, с психогенной депрессией. Принимают во внимание отсутствие органических этиологических факторов, органической клинической атипии, специфический анамнез (отягощенность аффективной патологией, повторные спонтанные аффективные приступы, наркоманический опыт, актуальная субъективно значимая психогения).

Клинические рекомендации

Основное значение имеет воздействие на заболевание, в рамках которого выявлено органическое аффективное расстройство.

Симптоматическую терапию проводят в соответствии со стандартами лечения ведущего психопатологического синдрома.

Маниакальные расстройства купируют нейролептиками (галоперидол, левомепромазин, тиоридазин) и производными вальпроевой кислоты. При лечении биполярных аффективных расстройств, смешанном гневливом аффекте показано лечение карбамазепином (200–800 мг/сут), при преобладании маниакальных расстройств — лития карбонатом (среднесуточная доза — 1,2 г).

Для лечения **депрессии** показаны антидепрессанты с минимальным побочным действием:

- ***Мапротилин*** *по 25–75 мг/сут.*
- ***Пипофезин*** *по 150–200 мг/сут*

Пирлиндол по 150–300 мг/сут.
Циталопрам по 20–30 мг/сут.

При депрессии с тревогой используют тразодон по 150 мг/сут, при апатической депрессии — моклобемид по 150–450 мг/сут, пароксетин по 20–40 мг/сут, флуоксетин по 20–40 мг/сут. При аффективных расстройствах, сочетающихся с судорожным синдромом, показан ламотриджин в дозе до 500 мг/сут (при сочетании с вальпроевой кислотой дозу необходимо снизить вдвое). Профилактический прием карбамазепина (100–600 мг/сут) дает хороший эффект при стойких колеблющихся по выраженности депрессивных расстройствах.

Прогноз

Прогноз в целом благоприятный, зависит от течения, курабельности основного заболевания, качества оказываемой помощи в период психоза и качества дальнейшей поддерживающей терапии.

Органическое тревожное расстройство

Код по МКБ-10 — F06.4.

Этиология

Органическое тревожное расстройство может быть обусловлено многими патогенными факторами — патологией сердечно-сосудистой системы (нарушения ритма, ишемия), сосудистой патологией головного мозга (хронические и острые нарушения мозгового кровообращения), эндокринными нарушениями (патология щитовидной и паращитовидных желез, феохромоцитома, предменструальные и климактерические синдромы), гипогликемией, предделириозными состояниями и др.

Клинические признаки и симптомы

Для данного расстройства характерны основные описательные признаки генерализованного тревожного расстройства (F41.1), панического расстройства (F41.0) или их комбинация в сочетании с обсессивно-фобическими нарушениями или другими, чаще аффективными, расстройствами

В клинической картине основное место занимает стойкая генерализованная тревога, которая не ограничивается определенными средовыми обстоятельствами Симптомы тревоги включают опасения (беспокойство о будущих неудачах, волнение, трудности в сосредоточении), моторное напряжение (суетливость, головные боли напряжения, дрожь, невозможность расслабиться), вегетативную гиперактивность (потливость, тахикардия или тахипноэ, эпигастральный дискомфорт, головокружение, сухость во рту и др.).

Выраженная тревога может значительно затруднять социальное приспособление, а в ряде случаев клинически оформляется по типу панического расстройства (повторные приступы тяжелой тревоги) с массивной вегетативной симптоматикой, резко нарастающим страхом, вторичным страхом смерти, дереализацией и деперсонализацией.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагностируют органическое тревожное расстройство в соответствии с отмеченным выше стандартным подходом: синдромальная квалификация состояния (в данном случае, по критериям диагностики тревожно-фобических расстройств — F41.0, F41.1) и выявление органического этиологического фактора, вызывающего тревогу (F06).

Дифференциальная диагностика

Стандартный подход при дифференциальной диагностике органического тревожного расстройства предполагает его отграничение от следующих состояний:

- тревожные расстройства иной (неорганической) этиологии — невротические тревожно-фобические расстройства,

Клинические рекомендации

[illegible]

Наиболее эффективны [illegible] и седативные средства [illegible] (до 6 мг/сут) в сочетании с парентеральным введением диазепама [illegible] или галоперидола [illegible]. Также показаны антидепрессанты с седативным [illegible] действием.

На амбулаторном этапе важна психотерапия, поддерживающая, поведенческая, групповая.

Прогноз

Прогноз в целом благоприятный, определяется курабельностью актуальных расстройства, особенностями личностного реагирования пациента на болезнь, эффективностью поддерживающей терапии.

Органическое диссоциативное расстройство

МКБ-10 — F06.[illegible]

Этиология

Среди наиболее частых [illegible] черепно-мозговые травмы, [illegible] нарушения менструального цикла, особенно в сочетании с психогениями.

Клинические признаки и симптомы

Органическое диссоциативное расстройство проявляется в виде различных истерифоремых симптомов (переживаний, ощущений, поведения).

Характерны следующие нарушения:

- нарушение интеграции между памятью на прошлое;
- нарушение осознания себя как личности;
- нарушение непосредственных ощущений и контроля движения тела.

Возможны амнестические нарушения и фуги, сочетающиеся с амнезией, ступором, трансами, слепотой, судорогами, анестезией. Их особенность заключается в том, что они развиваются как ответ на незначительные или неадекватные травматические события. Указанные симптомы с одинаковой силой проявляются как в присутствии посторонних, так и в одиночестве, сопровождаются вегетативными нарушениями.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Данное расстройство должно соответствовать критериям диссоциативного конверсионного расстройства (одного из расстройств в рубрике F44), а также общим критериям органического психического расстройства (F06) различной этиологии

Дифференциальная диагностика

Органическое диссоциативное расстройство прежде всего необходимо дифференцировать с диссоциативными (конверсионными) расстройствами неорганического генеза. Имеет значение отчетливая психогенная природа заболевания во втором случае, более яркие и демонстративные проявления, нередко особый демонстративный склад личности. При дифференциальной диагностике с эпилептическими припадками учитывают отсутствие целостной картины эпилептической болезни, в том числе и при оценке самого припадка.

Клинические рекомендации

Наиболее эффективны анксиолитические и седативные средства; показаны антидепрессанты с седативным и анксиолитическим эффектом, мягкие нейролептики в малых дозах. Большое значение имеет психотерапия: индивидуальная и групповая личностно-ориентированная, рационально-поведенческая и др.

Стационарное лечение показано при декомпенсации состояния с нарушением адаптации.

Прогноз

Прогноз индивидуален в зависимости от особенностей личностного реагирования пациента на болезнь, эффективности поддерживающей терапии.

Органическое эмоционально лабильное расстройство

Код по МКБ-10 — F06.6.

Этиология

Органическое эмоционально лабильное (астеническое) расстройство возникает чаще в связи с цереброваскулярными заболеваниями или артериальной гипертензией, однако могут быть и другие причины церебральной дисфункции — травма головного мозга (в отдаленном периоде), инфекционные и соматические болезни (особенно на начальном этапе и в период выздоровления), отравления, новообразования.

Клинические признаки и симптомы

Расстройство проявляется церебрастенией и характеризуется выраженной и постоянной эмоциональной несдержанностью, лабильностью, раздражительностью, утомляемостью, истощаемостью, слезливостью, снижением активности, гиперестезиями (гиперестезией, гиперакузией и др.), различными неприятными физическими ощущениями (головокружение, головная боль и др.), вегетативными нарушениями.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагностируют органическое эмоционально лабильное расстройство на уровне синдромальной квалификации состояния (с учетом совокупности перечисленных выше церебрастенических нарушений) и определения органического этиологического фактора (F06).

Дифференциальная диагностика

Отмеченная универсальность церебрастенических расстройств предполагает необходимость дифференциальной диагностики органического эмоционально лабильного расстройства с широким кругом болезненных состояний.

Наиболее актуальны в этом отношении невротические (неорганические) расстройства, эндогенные заболевания с преобладающей псевдоневрастенической симптоматикой, расстройства типа зависимости

личности (так и [illegible]
личность), приводя [illegible]
адаптации [illegible]
ков (физических и интеллектуальных)

Принципиальны для дифференциальной диагностики оценка субъективного расстройства (расстройство органического или неорганического генеза), специфический анамнез (полный сбор личности), актуальность перенесенных психогений, специфический для экспериментальных данных синдромогенез.

Клинические рекомендации

В качестве патогенетической терапии используют вазо- и церебропротекторные, нейро- [illegible]

Рекомендуются [illegible]

Пирацетам [illegible]

Гопантеновая кислота [illegible]
(1000–1500 мг/сут)

Идебенон *(по 30 мг 2–3 раза в сутки после еды в течение 2 месяцев)*

Полипептиды коры головного мозга *(10 мг/сут внутримышечно в течение 5–10 дней)*

Индивидуально [illegible] ные средства, [illegible] и средних дозах. При выраженной эмоциональной неустойчивости [illegible] реакциях используют [illegible] оридазин, перициазин, [illegible]

Показано применение курсами [illegible] графических стимуляторов, ноотропов, [illegible] минотерапии.

Проводят физиотерапию, аутогенную тренировку, индивидуальную и групповую психотерапию.

Лечение преимущественно амбулаторное.

Прогноз

Прогноз в целом благоприятен и определяется эффективностью поддерживающей терапии.

Легкое когнитивное расстройство

Код МКБ-10 — F06.7

Этиология

[illegible]

Клинические признаки и симптомы

Характерно снижение продуктивности умственной деятельности вследствие нарушения памяти (проблемы запоминания нового материала и его воспроизведения), мышления (абстрагирования), трудностей сосредоточения внимания и концентрации на выполнении какой-либо задачи, церебрастении, ситуационных колебаний настроения в сочетании с ощущением психической усталости, выраженных субъективных проблем обучения новому

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Главный признак — снижение когнитивной продуктивности, выявляемое с помощью клинического и экспериментально-психологического исследования. Расстройство может предшествовать шизофрении, [illegible] следовать за ними. Таким образом, для диагностики необходима квалификация когнитивных нарушений как легких, не достигающих деменции, и выяснение этиологической обусловленности расстройства.

Дифференциальная диагностика

Это преходящее и в целом благоприятное расстройство следует дифференцировать

[illegible] с деменцией (качественно [illegible] степень [illegible] [illegible]ческими расстройствами личности, в клинической картине которых когнитивные нарушения сосуществуют с тяжелыми эмоциональными и поведенческими расстройствами, и умственной отсталостью, при которой имеет место врожденное снижение интеллекта.

Клинические рекомендации

Показано лечение основной патологии, применение курсов ноотропов (пирацетам, аминофенилмасляная кислота, глутаминовая кислота, пиритинол, гамма-аминомасляная кислота), мелатонина [illegible] (сут), стимуляция обучаемости.

Лечение преимущественно амбулаторное, при сопутствующих расстройствах [illegible]стационарное.

Основное значение имеет патогенетическое лечение нейрометаболическими средствами (повторными курсами):

- *Пирацетам* по 1200–2400 мг / сут [illegible] 6 недель.
- Глутаминовая кислота [illegible] 1000–1500 мг / сут.
- Пирибедил по 50 мг 2 раза в сутки и др.

По показаниям можно использовать психотропные средства (анксиолитики, нейростабилизирующие препараты). Показан тренинг когнитивных функций.

Прогноз

Прогноз в целом благоприятный за исключением тех случаев, когда легкое когнитивное расстройство представляет собой ранний диагноз формирующейся деменции.

Список литературы

1. Бурещасин Н.Н., Гулевская Т.С., Миловидов Ю.К. Геронтологические аспекты современной концепции сосудистой [illegible] // Клиническая геронтология. [illegible]. — №2. — С. 37–43.
2. [illegible] Л.И., [illegible] Н.И., Нуждин [illegible] А.М. и др. [illegible]тивность применения [illegible] (акатинола) при различных типах и степени тяжести деменции (результаты многоцентрового клинического исследования в Уральском регионе) // Когнитивные расстройства: современные аспекты диагностики и лечения. — 2005. — С. 33–36.
3. Воронина Е.О., Будза В.Г. О некоторых клинико-психопатологических особенностях сенильной деменции Альцгеймеровского типа, протекающей в сочетании с сосудистой патологией мозга Психиатрия. — 2005. — №4. — С. 25–34.
4. Гаврилова С.И. Болезнь Альцгеймера (деменция Альцгеймеровского типа) Нейродегенеративные болезни и старение / Под ред. И.А. Завалишина, Н.Н. Яхно, С.И. Гавриловой. — М., 2001. — С. 9–79.
5. Гаврилова С.И. Ранняя диагностика болезни Альцгеймера // Современная психиатрия. — 1998. — №4. — С. 4–7.
6. Гаврилова С.И., Калын Я.Б. Социально-средовые факторы и состояние психического здоровья пожилого населения Вестник Рос. АМН. — 2002. — №9. — С. 15–20.
7. Жариков Г.А., Калын Я.Б., Колыхалов И.В., Михайлова Н.М., Гаврилова С.И. Опыт применения арисепта (донепезила) в лечении болезни Альцгеймера Болезнь Альцгеймера и старение. Материалы III Российской конференции Под ред. С.И. Гавриловой. — М., 2003. — С. 76–87.
8. Жариков Н.М., Тюльпин Е.Г. Психиатрия: Учебник. — М.: Медицина, 2002. — 544 с.
9. Иванец Н.Н., Тюльпин Е.Г., Чирко В.В., Кинкулькина М.А. Психиатрия и наркология: Учебник. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. — 832 с.
10. Каплан Г.И., Садок Б.Дж. Клиническая психиатрия. — М.: Медицина, 1999. — 505 с.
11. Карпюк В.А., Дудик С.Л., Лелявко И.А., Колыхалов И.В., Гаврилова С.И. Изучение эффективности и безопасности алзепила (донепезила) для лечения болезни Аль-

[illegible] и умеренно выраженной деменции // Современная [illegible] и неврологии. — [illegible] С. [illegible]
12. [illegible] Н.Д., [illegible] В.В., [illegible] С.И. Расстройства [illegible] синдромов [illegible] // Психиатрия [illegible]. — 2002. — № 6. — С. 226–229.
13. Концевой В.А., [illegible] А.В., Ротштейн В.Г. и др. Опыт лечения ремиссии [illegible] деменций позднего [illegible] Альцгеймера, сосудистой [illegible] // Психиатрия. — [illegible] — № [illegible]) — С. 37–9.
14. [illegible] А.В. Сосудистая деменция // Современная психиатрия. — 1998. — № 4. — С. 20–23.
15. Незнанов Н.Г. Психиатрия: Учебник. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 212 с.
16. Незнанов Н.Г., Круглов Л.С. Динамика состояния пожилых больных с коморбидными депрессивными и когнитивными нарушениями сосудистого генеза в процессе терапии // Обозрение психиатрии им. Бехтерева. — 2008. — № 3. — С. 18–20.
17. Попов Ю.В., Вид В.Д. Современная клиническая психиатрия. — СПб.: Речь, 2006. — 372 с.
18. Самохвалов В.П. Психиатрия. — Ростов-на-Дону: Феникс, 2002. — 575 с.
19. Селезнева Н.Д., Колыхалов И.В., Рощина И.Ф., Жариков Г.А., Гаврилова С.И. Применение церебролизина при деменциях Альцгеймеровского типа // Социальная и клиническая психиатрия. — 1997. — № 1. — С. 81–90.
20. Селезнева Н.Д., Колыхалов И.В., Федорова Я.Б., Гантман М.В., Гаврилова С.И. Опыт клинического применения нооджерона у пациентов с умеренной и умеренно-тяжелой болезнью Альцгеймера // Современная терапия в психиатрии и неврологии. — 2012. — № 4. — С. 9–14.
21. Суслина З.А., Варакин Ю.А., Верещагин Н.В. Сосудистые заболевания головного мозга. — М.: Медпресс-информ, 2006. — 256 с.
22. Цыганков Б.Д., Овсянников С.А. Психиатрия: Руководство для врачей. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. — 492 с.
23. Штернберг Э.Я. Клиника де[illegible] сенильного возраста. — М [illegible] 1967. — 247 с.
24. Andreasen N.C., Black D.V [illegible] Textbook of Psychiatry. — Third ed [illegible] 2001. — 834 p.
25. Bentham P.W., Jones S., Hedges [illegible] A comparison of semantic memory in vascular dementia and dementia of Alzheimer's type // Int.J. Geriatr. Psychiat. — 1997. — Vol. 12. — P. 575–58[illegible]
26. Bruandet A., Richard F., Bo[illegible] Alzheimer disease with co[illegible] disease and vascular dementia: clinical features and course compared with Alzheimer disease // Neurol. Neurosurg. & Psychiat. — 2009. — Vol. 80. — P. 133–138.
27. Chan M., Lim W.S., Sahadevan S. Stage-Independent and Stage-Specific Phenotypic Differences [illegible] Dementia and Alzheimer's Disease Dement. Geriatr. Cogn. Disord. — 2008. — Vol. 26. — P. 513–521.
28. Cummings J.L., Kaufer D.L. Neuropsychiatric aspects of Alzheimer's disease: the cholinergic hipothesis [illegible] ogy. — 1996. — Vol. 47. — P. 876–883.
29. DeDeyn P. P., Katz I.R. Control of aggression in patients with dementia: efficacy and safety of risperidon // Int.J. Geriatr. Psychiatry. — 2000. — Vol. 15. — P. 1–2[illegible]
30. Dickman P.W., Pedersen N.L. Nonstroke Cardiovascular Disease and Risk of Alzheimer Disease and Dementia // Alzheimer Disease & Associated Disorders. — 2010. — Vol. 24. — Issue 3. — P. 213–219.
31. Dubois B., Feldman H., Jacova C. et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease revising [illegible] Neurology. — 2007. — Vol. 6. — P. 734–746.
32. Gold G. Clinical diagnosis of vascular and mixed dementia: is it valid? [illegible] Gen. Psychiat. — 2003. — Vol. [illegible] Suppl. 1. — S. 20.
33. Gottesman R.F., Hillis A.E. Predictors and assessment of cognitive dysfunction resulting from ischaemic stroke [illegible] rol. — 2010. — Vol. 9. — Issue 9. — P. 88[illegible]
34. Hort J., O'Brien J.T., Gainotti G. et al. EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease // Europ J. Neurology. — 2010. — Vol. 17. — P. 1236–1248.

35. Kolykhalov I.V., Rassadina G.A., Gavrilova S.I., Gerasimov N.P. Cholinergic Treatment of Alzheimer's Disease and Its Influence on Health and the Quality of Life of Carers. Neuroscience and Dthavioral Physiology. — 2011. — Vol. 41. — N. 5. — P. 542–547.
36. Lio A., Blesa R. Clinical course of Alzheimer's disease // In: Alzheimer's Disease. Oxford University Press. — 2009. — P. 9–16.
37. McKhann G., Drachman D., Folstein M., et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease // Neurology. — 1984. — Vol. 146. — P. 939–944.
38. Medvedev A.V. Types of the clinical — CT/MRT association of Alzheimer's disease with vascular brain damage // Europ. Arch. Psychiat. Clin. Neurol. — 1998. — Vol. 248. — Suppl. 1. — P. 44.
39. Morris J.C. Clinical Dementia Rating: A Reliable and Valid Diagnostic and Staging Measure for Dementia of the Alzheimer Type // International Psychogeriatrics. — 1997. — Vol. 8. — P. 173–176.
40. Qiu C., Fratiglioni L. Epidemiology of Alzheimer's disease // In: Alzheimer's Disease. Oxford University Press. — 2009. — P. 17–26.
41. Romein G.G., Tatemichi T.K., Erkinjuntti T., et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINCDS-AIREN International Workshop // Neurology. — 1993. — Vol. 43. — P. 250–260.
42. Schmidtke K., Hüll M. Neuropsychological differentiation of small vessel disease, Alzheimer's disease and mixed dementia // Journal of the Neurological Sciences. — 2002. — Vol. 203. — P. 17–22.
43. Schneider J.A., Wilson R.S., Dienias J.L. et al. Cerebral infarctions and the likelihood of dementia from Alzheimer disease pathology // Neurology. — 2004. — Vol. 62. — №7. — P. 1148–1155.
44. Siegel G.Y., Chauhan N.B. Neurotrophic factors in Alzheimer's and Parkinson's disiase brain // Brain. Res. Rev. — 2000. — Vol. 33. — №2–3. — P. 199–227.
45. St. George-Hyslop P.H. Genetic factors in the genesis of Alzheimer's disease // In: Z.S. Khachaturian, M.M. Mesulam (eds): Alzheimer's disease. A compendium of current theories. Annals of the New York Academy of Sciences. — 2000. — P. 1–7.
46. Wallin A., Blennow K. Heterogeneity of Vascular Dementia: Mechanisms and Subgroups // J. Geriat. Psychiat. Neurol. — 1993. — Vol. 6. — P. 177–188.
47. Zahn R., Burns A. Dementia disorders: an overview // In: Alzheimer's Disease. Oxford University Press. — 2009. — P. 1–8.

Глава 22. Психические и поведенческие расстройства вследствие злоупотребления психоактивными веществами

Указатель описаний ЛС

Продолжение см. на с. 583

Эпидемиология[1]

В 2011 г. специализированные медицинские учреждения Российской Федерации наркологического и психиатрического профиля зарегистрировали 3 021 000 больных с наркологическими расстройствами, что в расчете на 100 000 населения составляет 2114,5 больных, или 2,1% общей численности населения (рис. 22.1). Следует отметить, что наблюдается тенденция постоянного понижения уровня общей заболеваемости: по сравнению с 2010 г. показатель снизился на 4,5%, с 2006 г. — на 11,5%.

Последние 6 лет показатель общей заболеваемости наркологическими расстройствами среди мужского и женского населения проявляет положительную динамику. Данный показатель снизился среди мужского населения на 13,4%, среди женского населения — на 1,2%.

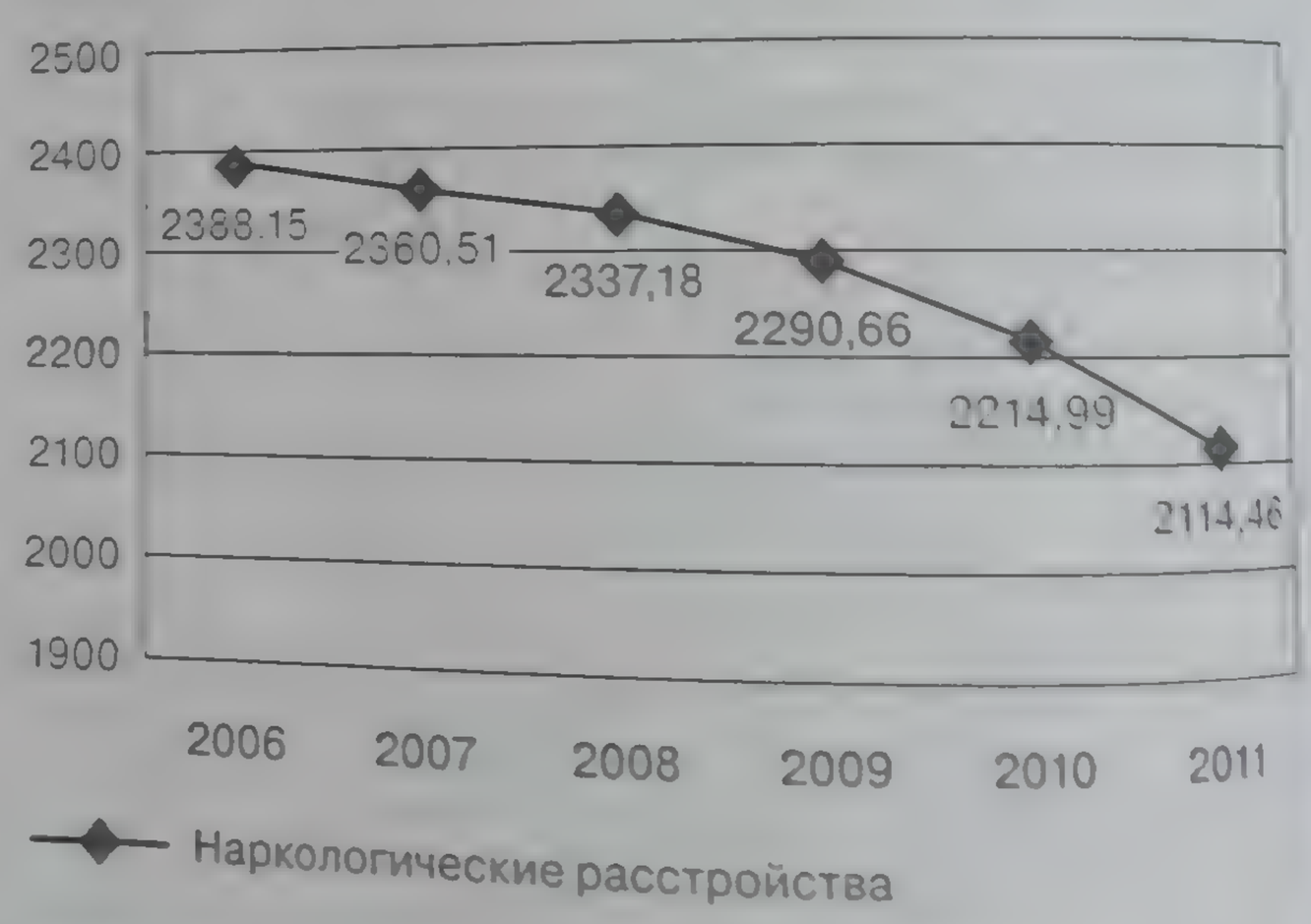


Рис. 22.1. Показатель общей заболеваемости наркологическими расстройствами в Российской Федерации с 2006 по 2011 г. в расчете на 100 000 населения

[1] Написано совместно с Л.П. Бабичевой (канд. мед. наук, зам. гл. врача клиники ФГБУ «Национальный научный центр наркологии» Минздрава РФ).

Указатель описаний ЛС

Продолжение см. на с. 584

Среди подросткового населения в 2011 г. показатель общей заболеваемости показал положительный прирост на 11,8%, однако к уровню предыдущего года он уменьшился на 8,2%.

В 2011 г., как и в предыдущие годы, в структуре общей заболеваемости преобладали больные алкоголизмом, включая алкогольные психозы, и лица, употребляющие алкоголь с вредными последствиями, что составило 81,3%. На больных наркоманией и лиц, злоупотребляющих наркотиками, пришлось 17,7%, на больных токсикоманией и лиц, злоупотребляющих ненаркотическими психоактивными веществами, — 1,0% (**рис. 22.2**).

Число больных алкоголизмом, зарегистрированных наркологической службой в 2011 г., составило 2 003 000 человек, или 1402,0 в расчете на 100 000 населения, что составляет почти 1,4% общей численности населения. Это число включает больных алкоголизмом и алкогольными психозами.

В 2011 г. впервые в жизни обратились за наркологической помощью 138 000 больных алкоголизмом (включая алкогольные психозы). Показатель первичной заболеваемости алкоголизмом при этом составил 96,7 на 100 000 населения. По сравнению с 2010 г. он снизился на 11%. Снижение этого показателя произошло как за счет уменьшения числа обратившихся

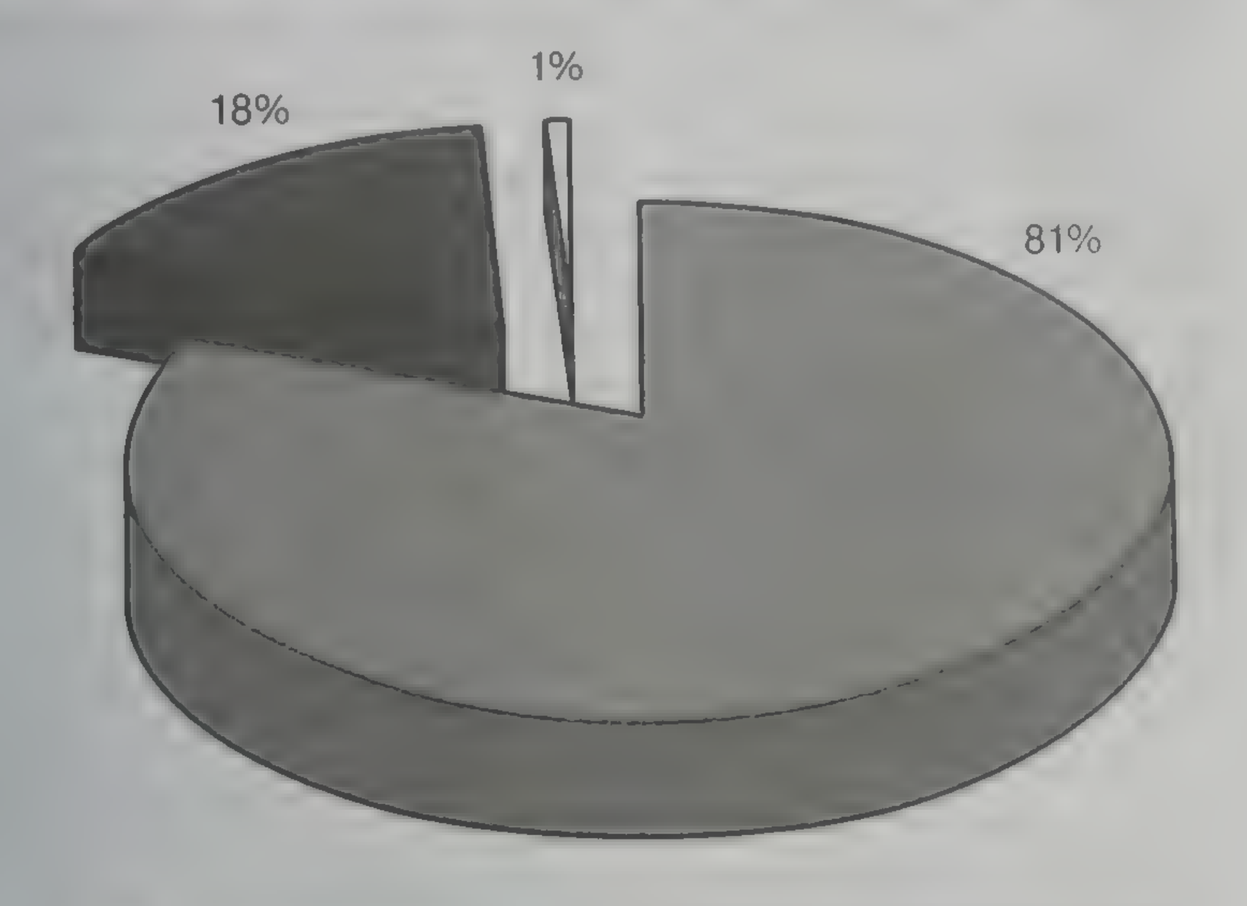


Рис. 22.2. Структура общей заболеваемости наркологическими расстройствами в 2011 г. в Российской Федерации. АП — алкогольные психозы, ВП — вредные последствия

Указатель описаний ЛС

с впервые в жизни установленным диагнозом «алкоголизм», так и за счет уменьшения обращаемости больных алкогольными психозами.

Первичная заболеваемость алкогольными психозами в РФ в 2010 г. оставалась на относительно высоком уровне — 30,5 больных на 100 000 населения (абсолютное число — 43 500 человек). В последние годы наметилась выраженная тенденция к снижению этого показателя: по сравнению с 2006 г. он снизился на 42%. Однако этот показатель по-прежнему почти в 3 раза превышает уровень 1991 г., когда отмечалась самая низкая заболеваемость алкогольными психозами за последние 20 лет — 10,6 на 100 000 населения.

За 2006–2011 гг. показатель общей заболеваемости основными наркологическими заболеваниями претерпел следующие изменения. Заболеваемость алкогольными расстройствами снизилась на 13,7%, расстройствами, связанными с употреблением ненаркотических психоактивных веществ, — на 33,1%, тогда как показатель общей заболеваемости наркоманией в 2011 г. оказался выше уровня 2006 г. на 2,7% (рис. 22.3–22.4; *см. 22.6 ниже*).

Основной тенденцией общей заболеваемости алкогольными расстройствами стало ежегодное снижение показателя за счет уменьшения по всей структуре заболеваемости числа зарегистрированных больных алкогольными психозами на 24,1%,

Рис. 22.3. Показатель общей заболеваемости алкогольными расстройствами в Российской Федерации за период 2006–2011 гг. в расчете на 100 000 населения

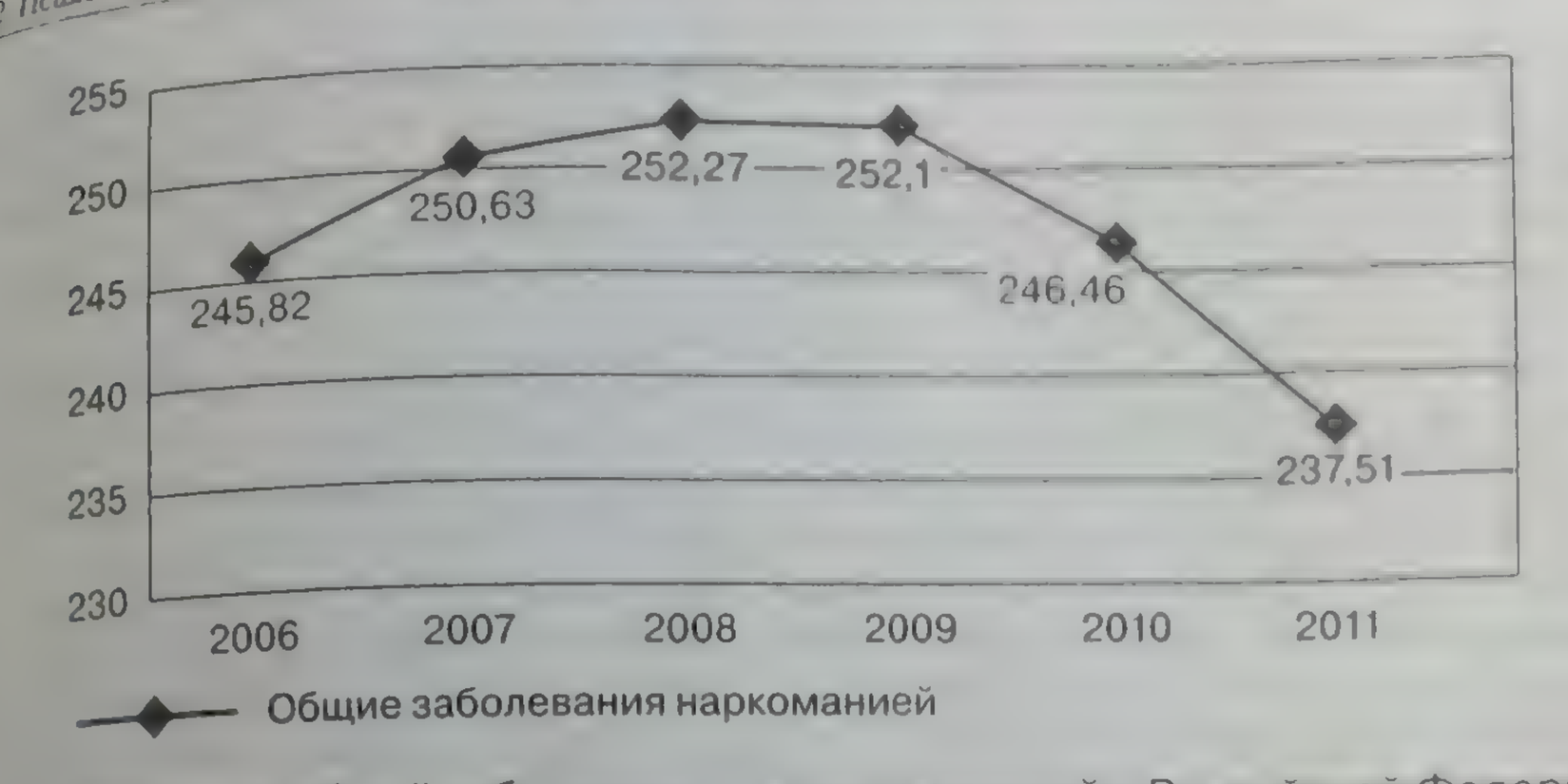


Рис. 22.4. Показатель общей заболеваемости наркоманией в Российской Федерации за 2006–2011 гг. на 100 000 населения

алкоголизмом — на 12,9%, лиц, употребляющих алкоголь с вредными последствиями, — на 14,4%.

Прогнозирование обращаемости за наркологической помощью больных алкоголизмом свидетельствует о следующем. При сохранении выявленной тенденции к снижению обращаемости за наркологической помощью в ближайшие годы показатель общей заболеваемости алкоголизмом продолжит снижаться и в 2014 г. составит 1227,4 на 100 000 населения. По сравнению с уровнем 2011 г. показатель может уменьшиться на 12%.

Число больных наркоманией, зарегистрированных наркологической службой в 2011 г., составило 339 000 человек, или 237,5 в расчете на 100 000 населения. По сравнению с 2010 г. этот показатель снизился почти на 4%. Кроме того, 194 000 человек в 2011 г. были зарегистрированы с диагнозом «употребление наркотиков с вредными последствиями». Общее число зарегистрированных потребителей наркотиков в 2011 г. составило 533 400 человек, или 373,4 на 100 000 населения.

Как видно на **рис. 22.4**, показатель общей заболеваемости наркоманией имел тенденцию к росту, которая наблюдалась до 2008 г.; далее произошла стабилизация показателя на высоком уровне. К 2011 г. уровень заболеваемости начал снижаться (237 510 больных на 100 000 населения) и достиг уровня 2002 г., когда показатель составлял 237,45 больных на 100 000 населения, а относительно 2006 г. отрицательный прирост составил 4%.

Из общего числа потребителей наркотиков в 2011 г. 378 600 человек употребляли наркотики инъекционным способом (71% общего числа потребителей наркотиков). Показатель учтенной распространенности инъекционного потребления наркотиков по стране в целом составил 265,0 в расчете на 100 000 населения, что ниже уровня 2010 г. на 4%.

Из общего числа зарегистрированных потребителей инъекционных наркотиков инфицированы вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) почти 57 000 человек, или 15% (в 2010 г. — 14,4%); 89 000 потребителей инъекционных наркотиков инфицированы вирусом гепатита С и/или В, что оставляет 58,8% числа обследованных.

В структуре общей заболеваемости наркоманией снижение происходило как за счет больных с синдромом зависимости от опиатов (5,7%), так и за счет больных с зависимостью от кокаина (44,5%) и психостимуляторов (10,3%). Тем не менее увеличилась доля больных с синдромом зависимости от каннабиноидов (1,5%), с сочетанным употреблением психоактивных веществ (39,9%) и лиц, употребляющих наркотики с вредными последствиями (15,5%). Можно отметить, что падение показателя общей заболеваемости наркоманией достаточно существенно отразилось на снижении уровня

на третьем месте — [illegible] стью от сочетанного употребления [illegible] наркотиков (6,3%). Удельный вес [illegible] синдромом зависимости от психостимуляторов и кокаина незначительно изменился и составил соответственно 1,2 и 0,02%.

Заслуживает внимания тот факт, что за последние 6 лет общая заболеваемость больных с синдромом зависимости, вызванным употреблением других наркотиков и их сочетаний, выросла на 39,9%. Больные меняют свои предпочтения, одновременно употребляют психоактивные вещества разных групп, что приводит к развитию перекрестной зависимости, усилению токсических эффектов

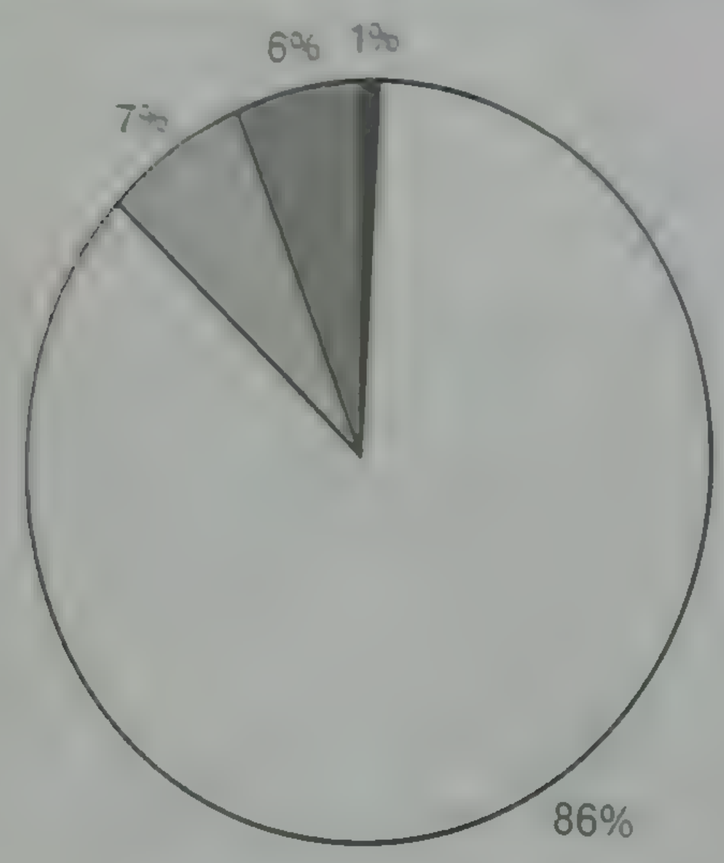


Рис. 22.5. Структура больных наркоманией в показателе общей заболеваемости наркоманией в Российской Федерации в 2011 г. ПАВ — психоактивные вещества

и изменению картины заболевания в сторону утяжеления. Последствия этого сказываются на течении заболевания, делая прогноз более неблагоприятным.

В 2011 г. впервые в жизни обратились за наркологической помощью по поводу наркомании 21 900 человек. Показатель первичной заболеваемости наркоманией в 2011 г. по сравнению в 2010 г. снизился на 12% и составил 15,4 на 100 000 населения. Снижение общего показателя первичной заболеваемости наркоманией в 2011 г. было обусловлено в основном уменьшением числа впервые выявленных больных с опиоидной зависимостью. За последние 6 лет произошли значительные изменения в структуре впервые обратившихся за наркологической помощью больных. Удельный вес больных опиоидной зависимостью уменьшился с 86% в 2006 г. до 80% в 2011 г., удельный вес больных каннабиноидной зависимостью не изменился; больных с синдромом зависимости от психостимуляторов — возрос с 1 до 3%; больных зависимостью, вызванной употреблением других наркотиков и их сочетаний, — также увеличился с 5 до 9%. Выявленные изменения первичной обращаемости могут свидетельствовать об изменениях в структуре потребляемых наркотиков населением.

Прогнозирование обращаемости за наркологической помощью больных наркоманией свидетельствует о следующем. При сохранении тенденции к уменьшению числа больных наркоманией, зарегистрированных наркологической службой, в ближайшие годы показатель общей заболеваемости продолжит снижаться и к 2014 г. уменьшится до уровня 215,9 на 100 000 населения. По сравнению с уровнем 2011 г. показатель может снизиться на 10%.

Абсолютное число больных токсикоманией, зарегистрированных наркологической службой в 2011 г., составило 12 000 человек. В заболеваемости токсикоманией наблюдались наиболее позитивные тенденции (**рис. 22.6**). В 2006–2007 гг. показатель стабильно удерживался на отметке 11,2 на 100 000 населения. С 2008 г. показатель снизился на 23% — до уровня 8,64 на 100 000 населения. Наряду с этим

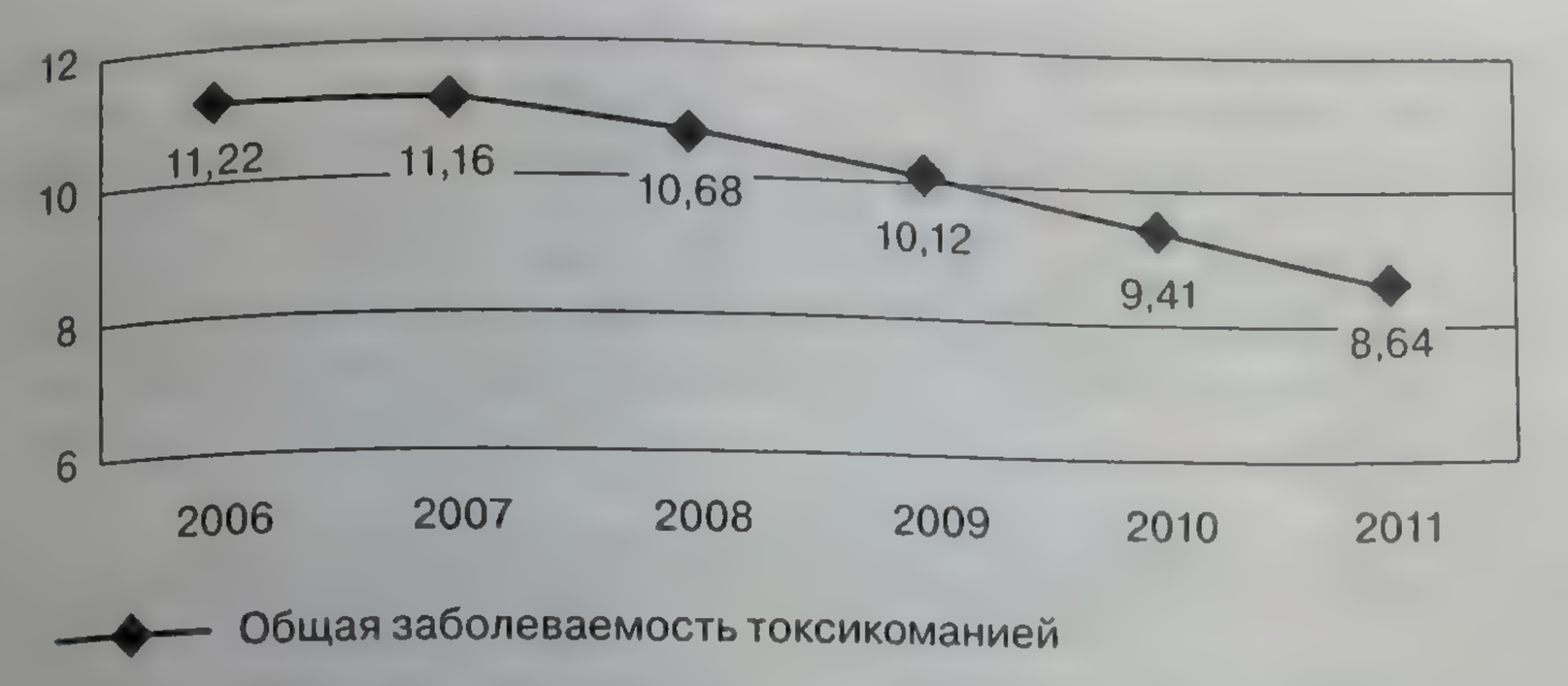


Рис. 22.6. Показатель общей заболеваемости токсикоманией в Российской Федерации за 2006–2011 гг. на 100 000 населения

доля лиц с употреблением ненаркотических психоактивных веществ с вредными последствиями уменьшилась на 38,7% (в 2006 г. — 20,3, в 2011 г. — 12,44 в расчете на 100 000 населения).

Таким образом, сравнительный анализ показателей общей заболеваемости наркологическими расстройствами позволил выявить тенденцию к их уменьшению, о чем свидетельствует более выраженная отрицательная динамика в течение 2011 г. по отношению к 2006 г. (**табл. 22.1**). На этом фоне отмечается снижение показателя по всем его нозологическим формам: алкоголизм, алкогольные психозы, наркомания и токсикомания. Среди мужского, женского и подросткового населения страны более выраженная отрицательная динамика показателя общей заболеваемости наблюдается в течение 2011 г., однако среди подросткового населения сохраняется прирост показателя по отношению к 2006 г.

Классификация

Формулировка диагноза по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) имеет большое значение в юридическом (ограничение видов деятельности в связи учетом в наркологическом диспансере), статистическом и клиническом аспектах.

В МКБ-10 алкоголизм и зависимость от других психоактивных веществ рассматриваются в одном разделе, в отличие от DSM-IV (здесь зависимость от алкоголя в связи с разнообразием клинических вариантов, клинико-динамических особенностей заболевания выделена в отдельную рубрику). МКБ-10 составлена таким образом, чтобы сохранить достаточную гибкость диагностических решений в клинической практике. В адаптированном для России варианте МКБ-10 используют 7 знаков, которые позволяют формализовать диагноз выявленного у больного расстройства.

В данной главе акцент сделан на вопросах, связанных с диагностикой заболевания, которые чаще всего возникают в рутинной практике врача психиатра-нарколога.

- Диагностические группы различаются по психоактивному веществу или группе веществ, вследствие употребления которых развиваются психические и поведенческие расстройства. Выделяют психические и поведенческие расстройства вследствие употребления:
  — F10 — алкоголя;
  — F11 — опиоидов;
  — F12 — каннабиноидов;
  — F13 — седативных или снотворных средств;
  — F14 — кокаина;
  — F15 — психостимуляторов, включая кофеин;
  — F16 — галлюциногенов;
  — F17 — табака;
  — F18 — летучих растворителей;
  — F19 — сочетания нескольких психоактивных веществ.

Таблица 22.1. Показатели общей заболеваемости наркологическими расстройствами в Российской Федерации за 2006–2011 гг. на 100 000 населения

Категории	Показатели на 100 000 населения, г.						Темп [illegible]	[illegible]
	2006	2007	2008	2009	2010	2011	[illegible]	[illegible]
Психические и поведенческие расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ, всего	2388,15	2360,51	2337,18	2290,66	2214,99	2114,45	[illegible]	[illegible]
Среди мужчин	4284,27	4212,86	4151,09	4054,51	3904,02	3709,01	[illegible]	[illegible]
Среди женщин	751,73	764,15	775,29	772,62	760,06	742,83	[illegible]	[illegible]
Среди подростков	1981,78	2085,25	2280,59	2466,99	2414,40	2216,41	[illegible]	[illegible]
Алкогольные расстройства, всего	1993,20	1951,82	1921,38	1873,24	1807,17	1720,02	–4,82	[illegible]
Синдром зависимости от алкоголя (включая алкогольные психозы)	1621,75	1594,49	1566,92	1524,32	1473,20	1402,03	–4,83	[illegible]
Алкогольные психозы	88,14	80,26	80,35	73,96	70,67	66,90	–5,33	[illegible]
Синдром зависимости от алкоголя	1533,61	1514,23	1486,57	1450,36	1402,54	1335,13	–4,8[illegible]	[illegible]
Употребление алкоголя с вредными последствиями	371,45	357,33	354,46	348,92	333,97	317,99	–4,78	[illegible]
Психические и поведенческие расстройства, связанные с употреблением наркотиков, всего	363,43	378,41	387,14	391,29	384,21	372,33	–1,52	[illegible]
Синдром зависимости от наркотиков (наркомания), всего	245,82	250,63	252,27	252,10	246,46	237,51	–3,63	–3,38
Синдром зависимости от опиоидов	215,62	219,76	220,78	219,13	213,77	203,26	–4,92	–5,73
Синдром зависимости от каннабиноидов	15,81	16,62	16,96	17,13	16,22	16,05	–1,05	1,52
Синдром зависимости от кокаина	0,09	0,04	0,04	0,07	0,06	0,05	–16,67	–44,4[illegible]
Синдром зависимости от психостимуляторов	3,69	2,99	2,92	2,93	2,99	3,31	[illegible]	[illegible]
Синдром зависимости от других наркотиков и их сочетаний	10,61	11,23	11,57	12,85	13,42	14,84	[illegible]	[illegible]
Употребление наркотиков с вредными последствиями	117,60	127,77	134,87	139,18	137,75	135,88	[illegible]	[illegible]
Психические и поведенческие расстройства, связанные с употреблением ненаркотических психоактивных веществ, всего	31,52	30,28	28,65	26,14	23,[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
Синдром зависимости от ненаркотических психоактивных веществ (токсикомания)	11,22	11,16	10,68	10,12	9,41	8,64	–8,15	–22,9[illegible]
Употребление ненаркотических психоактивных веществ с вредными последствиями	20,30	19,12	17,[illegible]	16,[illegible]1	14,[illegible]	12,44	–11,67	–3[illegible]

- Заключение об употребляемом веществе делают по субъективным и/или объективным данным.
- В случае употребления больным более чем одного вещества диагноз устанавливают по веществу (или классу веществ), которое употреблялось наиболее часто.
- В случае хаотичного приема веществ, когда последствия употребления клинически неразделимы, применяют код F19.

Важно помнить, что диагноз «наркомания» устанавливают только в том случае, если психоактивное вещество включено в официальный «Перечень наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации. (Список 1, 2, 3)», т.е. в случаях зависимости от седативных или снотворных веществ (F13), стимуляторов (F15), галлюциногенов (F16), летучих растворителей (F18), употребления нескольких седативных веществ (F19) в коде психического расстройства ставят русскую букву «Н». В противном случае расстройство квалифицируют как «токсикомания» и ставят русскую букву «Т»; данные буквы устанавливают в конце шифра.

F1x.0 (третья цифра, четвертый знак «0») — острая интоксикация

Определение

Острая интоксикация — преходящее состояние, наступающее вслед за приемом психоактивного вещества, приводящее к расстройствам сознания, когнитивных функций, восприятия, эмоций, поведения и/или иных психофизиологических функций и реакций.

Уточнения

Данный диагноз применяют, когда интоксикация не сопровождается более стойкими расстройствами, связанными с употреблением психоактивных веществ (т.е. исключены F1x.1 — употребление с вредными последствиями, F1x.2 — синдром зависимости, F1x.5 — психотическое расстройство).

Пятый знак при острой интоксикации психоактивным веществом (F1x.0x) указывает на наличие или отсутствие осложнений. В структуре острой интоксикации возможны травмы, расстройства восприятия, кома, судороги и некоторые другие медицинские осложнения. Сюда же входит развитие патологического опьянения (относится только к алкоголю). Острую интоксикацию вследствие приема алкоголя уточняют по степени шестым знаком:

- F10.0x1 — опьянение легкой степени;
- F10.0x2 — опьянение средней степени;
- F10.0x3 — опьянение тяжелой степени.

Данный диагноз, как правило, чаще применяется в соматических стационарах, когда больной попадает в травматологическое отделение с травмой, например в алкогольной или иной интоксикации. При поступлении на плановое лечение в наркологический стационар, как правило, речь идет об уже сформированном заболевании, поэтому, если больной поступает в алкогольной или смешанной интоксикации, шифр острой интоксикации не указывают, а в диагнозе указывают словами «интоксикация» или «смешанная интоксикация».

Симптомы

- Могут отражать или не отражать первичное действие психоактивного вещества.
- Могут отражать парадоксальное действие психоактивного вещества.
- Могут носить непредсказуемый характер.
- Могут зависеть от дозы психоактивного вещества.

Пример диагноза

F10.242. Синдром зависимости от алкоголя. Активная зависимость. Средняя стадия. Смешанная интоксикация (алкоголь, бромдигидрохлорфенилбензодиазепин)

F1x.1 (третья цифра, четвертый знак «1») — неоднократное употребление с вредными последствиями

Определение

Такой характер употребления психоактивного вещества, который служит причиной ущерба здоровью и обычно включает социальные последствия. Ущерб

может быть физическим (например, гепатит после инъекции психоактивных средств) или психическим (например, депрессивные расстройства, вторичные по отношению к тяжелому алкогольному опьянению) (Определение Всемирной организации здравоохранения).

Ближайшие эквиваленты в других диагностических системах:

- злоупотребление психоактивными веществами (DSM-IV),
- бытовое пьянство (МКБ-9).

Уточнения

В случае однократного употребления психоактивных веществ, повлекшего непосредственный ущерб физическому или психическому здоровью, а также приведшего к негативным социальным последствиям, данный диагноз не устанавливают. Острая интоксикация, или похмелье, сама по себе не служит достаточным свидетельством вреда здоровью, необходимым для кодирования употребления с вредными последствиями.

Употребление с вредными последствиями обычно, но не обязательно имеет неблагоприятные социальные последствия, которых, однако, самих по себе не достаточно, чтобы установить диагноз употребления с вредными последствиями. Тот факт, что способ употребления или определенное психоактивное вещество вызывают неодобрение со стороны другого лица или общества или могут приводить к социально негативным последствиям, таким как арест или супружеские ссоры, сам по себе не является свидетельством употребления с вредными последствиями.

Диагноз не устанавливают, если есть синдром зависимости, синдром отмены, психотическое расстройство или иная конкретная форма расстройства, связанная с употреблением психоактивного вещества.

Диагностические критерии

- Для постановки диагноза необходимы четкие данные о том, что употребление вещества обусловило (или в значительной мере усугубило) физический или психологический вред, включая нарушения суждений или дисфункциональное поведение, который может привести к инвалидности или иметь неблагоприятные последствия для межличностных отношений.
- Природа вреда должна быть четко выявляемой (и должна быть указана).
- Характер употребления сохраняется по меньшей мере 1 мес или периодически повторяется на протяжении 12 мес.
- Расстройство не соответствует критериям какого-либо другого психического или поведенческого расстройства, связанного с употреблением того же психоактивного вещества в тот же период времени (за исключением острой интоксикации).

Пример диагноза

F11.242. F12.1 «Н». Синдром зависимости от опиоидов. Активная зависимость Средняя стадия. Неоднократное употребление с вредными последствиями каннабиноидов (марихуаны).

При постановке диагноза F12.1 «Н» в диспансере больного можно снимать с учета в течение 1 года.

F1x.2 (третья цифра, четвертый знак «2») — синдром зависимости

Определение

- Синдром зависимости — сочетание физиологических, поведенческих и когнитивных явлений, при которых употребление психоактивного вещества или класса веществ занимает в системе ценностей больного ведущее место (определение по МКБ-10).
- Зависимость от психоактивных веществ — заболевание мозга, сходное по своему течению с другими хроническими болезнями и проявляющееся комплексом поведенческих нарушений в результате взаимодействия генетических, биологических, психосоциальных факторов и влияния окружающей среды (по Анохиной И.П.).

Диагностические критерии

Диагноз зависимости может быть поставлен только при наличии 3 и более

вышеперечисленных симптомов в течение некоторого времени за предыдущий год.

- Сильная (иногда непреодолимая) потребность принять психоактивное вещество.
- Нарушение способности контролировать длительность приема и дозу вещества.
- Физиологическое состояние отмены (F1x.3 и F 1x.4), характерное для данного вещества.
- Использование другого вещества для облегчения или избегания синдрома отмены.
- Признаки толерантности, такие как повышение дозы вещества для достижения такого эффекта, который достигался ранее меньшей дозой.
- Прогрессирующее забвение других интересов и удовольствий, кроме употребления вещества.
- Продолжение приема вещества, несмотря на негативные последствия (при осознании связи между приемом и последствиями).

Уточнения

Характер синдрома зависимости в настоящее время уточняют пятым знаком:

- F1x.20 — в настоящее время воздержание;
- F1x.21 — в настоящее время воздержание, но в условиях, исключающих употребление (больница, тюрьма...);
- F1x.22 — в настоящее время воздержание под клиническим наблюдением на поддерживающей или заместительной терапии;
- F1x.23 — в настоящее время воздержание под клиническим наблюдением, но на лечении вызывающими отвращение или блокирующими лекарствами;
- F1x.24 — в настоящее время употребление психоактивного вещества (постоянное употребление);
- F1x.25 — эпизодическое употребление.

Стадию синдрома зависимости уточняют шестым знаком:

- F1x.2x1 — начальная (первая) стадия;
- F1x.2x2 — средняя (вторая) стадия;
- F1x.2x3 — конечная (третья) стадия.
- F1x.2x9 — стадия не известна

Пример диагноза

- F10.252. Синдром зависимости от алкоголя. Постоянная форма употребления Средняя стадия
- F10.232. Синдром зависимости от алкоголя. Средняя стадия. Под клиническим наблюдением, но на лечении сенсибилизирующими препаратами.

Стадии наркомании также выставляют в диагнозе.

- F11.242. Синдром зависимости от опиоидов. Активная зависимость (больной употребил наркотик героин в день поступления). Средняя стадия.
- F10.242; F11.202. Синдром зависимости от алкоголя. Средняя стадия. Активная зависимость. В настоящее время воздержание от опиоидов без поддерживающей терапии, блокирующих лекарств. Средняя стадия. Больной алкоголизмом в настоящее время полностью воздерживается от употребления опиоидов (ремиссия).
- F11.252 «Т». Синдром зависимости от опиоидов. Постоянная форма. Средняя стадия. Токсикомания (буторфанол).
- F15.262. F16.1 «Т». Синдром зависимости от психостимуляторов. Периодическая форма. Средняя стадия. Неоднократное употребление галлюциногенов с вредными последствиями. Токсикомания (тропикамид).

F1x.3 — абстинентное состояние (синдром отмены)

Определение

Состояние отмены — часть синдрома зависимости (F1x.2), кодируемая самостоятельно в том случае, когда состояние отмены служит непосредственной причиной обращения к врачу-специалисту в случае выраженной тяжести расстройства.

Диагностические критерии

- Проявление состояния обусловлено употребляемым веществом.
- Беспокойство, сниженное настроение, расстройство сна.
- Облегчение после приема отмененного вещества.

Уточнения

- Диагноз состояния отмены уточняют пятым знаком, указывающим на наличие или отсутствие осложнений
  - F1x.30 — неосложненное;
  - F1x.31 — с судорожными припадками;
  - F1x.39 — БДУ (без дополнительных уточнений).
- Одному больному можно ставить одновременно 2 и более наркологических диагноза.

Пример диагноза

F11.252, F11.30. Синдром зависимости от опиоидов (героин). Постоянная форма. Средняя стадия. Опийный абстинентный синдром.

F1x.4 — абстинентное состояние (синдром отмены) с делирием

Определение

Это качественное изменение состояния сознания с психотическими нарушениями (иллюзии, галлюцинации, бред), возникающее, как правило, на высоте проявлений абстинентного синдрома, длительностью от 2–5 дней до 2–3 нед. Предшествующий фактор — длительное употребление психоактивного вещества.

Уточнения

Диагноз состояния отмены с делирием уточняют пятым знаком (четвертая цифра), отражающим клиническую характеристику делирия:

- F1x.40 — классический;
- F1x.41 — с судорожными припадками;
- F1x.42 — мусситирующий («бормочущий»);
- F1x.43 — профессиональный;
- F1x.44 — без галлюцинаций (люцидный);
- F1x.45 — абортивный;
- F1x.48 — другой;
- F1x.49 — неуточненный.

Диагностические критерии

Классическая триада, характерная для *delirium tremens*:

- спутанность, помрачение сознания;
- яркие иллюзии, галлюцинации любой сферы чувств;
- выраженный тремор

Обычно сопровождается бредом, ажитацией, отсутствием сна или инверсией цикла сна, нейровегетативными расстройствами.

Пример диагноза

- F10.40, F10.223. Синдром отмены алкоголя с делирием. Синдром зависимости от алкоголя. В настоящее время под клиническим наблюдением на поддерживающей терапии. Конечная стадия
- F15.40, F15.223 «Н». Синдром отмены психостимуляторов (амфетамины) с делирием. Синдром зависимости от психостимуляторов (амфетамины). В настоящее время под клиническим наблюдением на поддерживающей терапии. Конечная стадия. Наркомания.

F1x.5 — психотическое расстройство

Определение

Психотическое расстройство — психоз, возникший во время или после приема психоактивного вещества (обычно в период от 48 ч до 5 нед).

Диагностические критерии

- Зависимость психотических расстройств от типа психоактивного вещества, личности больного и/или длительности применения.
- Прекращение психотических расстройств с отменой психоактивного вещества и/или полная его редукция в течение до 6 мес после отмены.
- Исключены психотические состояния, возникшие после приема веществ с первичным галлюциногенным эффектом (LSD, мескалин, высокие дозы каннабиноидов).

Уточнения

Психотическое расстройство может развиваться на любой стадии синдрома зависимости, но чаще возникает в средней и конечной.

Диагноз психотического расстройства в соответствии с клиническим содержанием, уточняют пятым знаком

- F1x.50 — шизофреноподобное;
- F1x.51 — преимущественно бредовое;

- F1x.52 — преимущественно галлюцинаторное (включая алкогольный галлюциноз);
- F1x.53 — преимущественно полиморфное;
- F1x.54 — преимущественно с депрессивными симптомами;
- F1x.55 — преимущественно с маниакальными симптомами;
- F1x.56 — смешанное.

Пример диагноза

F10.52, F10.242. Алкогольный галлюциноз. Синдром зависимости от алкоголя. Средняя стадия. Активная зависимость.

F1x.6 — амнестический синдром

Определение

Амнестический синдром — нарушение памяти на недавние события (снижение способности к усвоению нового материала), антероградная и ретроградная амнезия, снижение способности к воспроизведению событий прошлого в обратном временном порядке.

Диагностические критерии

Для постановки диагноза необходимы:

- объективные доказательства хронического употребления психоактивного вещества;
- отсутствие дефектов непосредственного воспроизведения, внимания, сознания, интеллекта в целом.

Уточнения

Включены корсаковский психоз или синдром, вызванный алкоголем или другими психоактивными веществами.

Пример диагноза

- F10.6, F10.223 Амнестический синдром. Синдром зависимости от алкоголя. Конечная стадия. В настоящее время под клиническим наблюдением на поддерживающей терапии
- F15.6, F15.222 «Н» Амнестический синдром, связанный с приемом психостимуляторов (амфетамины) Синдром зависимости от психостимуляторов (амфетамины). Средняя стадия. В настоящее время под клиническим наблюдением на поддерживающей терапии. Наркомания.

F1x.7 — резидуальное психотическое расстройство и психотическое расстройство с поздним (отставленным) дебютом

Определение

Это психоз, возникший значительно позже приема психоактивного вещества (более 2 нед), но есть ясные указания на связь психоза с употреблением данного вещества.

Диагностические критерии

- Расстройство продолжается после окончания прямого действия психоактивного вещества, включая конечные состояния корсаковского синдрома.
- Нарушения могут быть обратимы (включая состояния деменции) после длительного отказа от приема психоактивного вещества.
- Продолжительность расстройства чаще всего очень короткая.

Уточнения

Диагноз резидуального или отставленного психотического расстройства должен быть уточнен пятым знаком.

- F1x.70 — флэшбэк (спонтанные краткосрочные рецидивы симптоматики острой интоксикации при отсутствии реального употребления психоактивного вещества; включается в любой стадии зависимости от психоактивного вещества).
- F1x.71 — расстройства личности или поведения (отвечают критериям расстройства личности органического происхождения — F07.0).
- F1x.72 — резидуальное аффективное расстройство (отвечает критериям аффективного расстройства личности органического происхождения — F06.3)
- F1x.73 — деменция (отвечает общим диагностическим указаниям деменции — F00–F03).
- F1x.74 — другое стойкое когнитивное нарушение.
- F1x.75 — расстройство с поздним (отставленным) дебютом.

Пример диагноза

F11.70. F11.209. Флэшбэк при синдроме зависимости от опиоидов. Синдром зависимости от опиоидов. В настоящее время воздержание (ремиссия). Стадия зависимости неизвестна.

F1x.8 — Другие психические и поведенческие расстройства, F1x.9 — неуточненные психические и поведенческие расстройства

Диагностические критерии

Эти расстройства не отвечают критериям ни одного из перечисленных в F1x.0–F1x.5 расстройств, но существует явная причинная связь их с приемом психоактивных веществ.

Уточнения

Пятым знаком уточняют глубину расстройства:

- F1x.81 — психотическое;
- F1x.82 — непсихотическое;
- F1x.91 — психотическое;
- F1x.92 — непсихотическое;
- F1x.93 — неуточненное.

Этиология и патогенез

Биологические факторы в формировании синдрома зависимости

Влияние наркотиков и алкоголя на организм человека, его жизнедеятельность и функции проявляется в 3 различных направлениях.

- Наркотики и алкоголь специфически влияют на определенные системы и структуры мозга, вызывая, таким образом, развитие синдрома патологического влечения к психоактивным веществам. Именно этот синдром является ведущим, стержневым в клинической картине наркологических заболеваний.
- Наркотики и алкоголь обладают токсическим воздействием практически на все внутренние органы и системы организма. Следует подчеркнуть, что токсическое поражение различных органов не связано напрямую с проявлениями синдрома зависимости. В то же время временная нетрудоспособность, инвалидизация и смертность больных алкоголизмом и наркоманиями (в том числе ранняя) чаще всего обусловлены именно последствиями и осложнениями токсических эффектов психоактивных препаратов.
- Наркологические заболевания родителей влияют на потомство. Многочисленными медико-генетическими исследованиями доказано, что у детей, родившихся от больных алкоголизмом или наркоманиями, существенно повышен риск развития этих заболеваний. Кроме того, у большинства из них выявляют те или иные характерологические и поведенческие расстройства: повышенную возбудимость, агрессивность, склонность к риску, к развитию депрессивных состояний и др. Потребление алкоголя матерью в период беременности приводит к развитию алкогольного синдрома плода, а использование наркотиков может стать причиной рождения ребенка со сформировавшейся наркотической зависимостью.

Результаты многочисленных исследований позволяют сделать заключение, что именно влияние алкоголя и наркотиков на нейрохимические процессы мозга служит основой развития синдрома зависимости. При этом следует отметить, что массивное воздействие наркотических препаратов приводит к дисфункции почти всех нейрохимических систем мозга, однако далеко не все из этих нарушений имеют связь с развитием синдрома зависимости. Изучение механизмов действия психоактивных препаратов показало, что каждый из них имеет свой фармакологический спектр действия. Однако у всех веществ, способных вызвать синдром зависимости, есть общее звено фармакологического действия — характерное влияние на катехоламиновую нейромедиацию в лимбических структурах мозга, в частности в системе подкрепления. Эта система регулирует психофизический тонус, аффективные состояния, мотивационную сферу, поведение в целом и адаптацию в различных средах. Выброс из депо катехоламинов (прежде

всего дофамина), который происходит под воздействием алкоголя, приводит к возбуждению системы подкрепления. Возбуждение сопровождается положительно окрашенными эмоциональными переживаниями. Многократные повторные приемы алкоголя или других психоактивных веществ приводят к истощению запасов нейромедиаторов. В результате у зависимых пациентов возникают общая слабость, недомогание, депрессивные расстройства, психический дискомфорт. Прием в этом состоянии психоактивного вещества приводит к дополнительному высвобождению нейромедиаторов и стимуляции дофаминовых структур, что и нормализует состояние больных. Этот порочный круг лежит в основе формирования синдрома психической зависимости от алкоголя.

Количество дофамина в крови коррелирует с клинической выраженностью абстинентного синдрома. Например, повышение его исходных показателей в 2 раза сочетается с проявлениями тяжелой формы абстинентного синдрома, повышение в 3 раза сочетается с развитием острого психоза, в частности делирия.

В периоды терапевтических ремиссий у больных отмечаются колебания содержания дофамина, которое вначале несколько повышено, а затем спускается ниже нормы. Некий дефицит дофамина может привести к обострению влечения к психоактивным веществам и рецидиву заболевания.

Роль эндогенной опиоидной системы в формировании синдрома зависимости

В настоящее время доказано участие эндогенной опиоидной системы в патогенезе наркоманий и алкоголизма. Обнаружено, что в зависимости от вида наркотического вещества специфически изменяются свойства эндогенной опиоидной системы. Существует 3 типа опиатных рецепторов: μ, κ и δ. Связывание морфина и морфиноподобных соединений происходит с μ-рецепторами в ростровентральном ядре, таламусе и заднем роге спинного мозга. μ-Рецептор участвует в развитии эйфории, миоза и угнетения дыхания. Другие опиатные рецепторы связываются с энкефалинами и иными опиатными синтетическими соединениями. Возможно, подверженность наркомании связана с генетически детерминированным уровнем рецепторов. В перспективе опиоидные рецепторы служат мишенью для терапевтических воздействий при наркомании и алкоголизме.

Роль ГАМК-эргической системы в формировании синдрома зависимости

Некоторые психоактивные вещества, например бензодиазепины и барбитураты, взаимодействуют с рецепторами гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). ГАМК же, в свою очередь, служит пресинаптическим модулятором дофаминергических нейронов, вызывая снижение концентрации дофамина в пресинаптических образованиях.

Роль холинергических и никотиновых рецепторов в формировании синдрома зависимости

Основной механизм психоактивного действия никотина заключается в его связывании с холинергическими и никотиновыми рецепторами в центральной нервной системе (ЦНС), мозговом веществе надпочечников, нервно-мышечных синапсах и вегетативных ганглиях.

Генетические факторы в формировании синдрома зависимости

В течение многих лет обсуждается роль генетических (наследственных) факторов в патогенезе формирования синдрома зависимости.

Большинство генетических исследований касаются зависимости от алкоголя. Исследования генетики других видов зависимости весьма сложны по многим причинам, в связи с чем представленный материал описывает преимущественно научные изыскания в области алкогольной зависимости.

Большинство исследователей полагают, что наследуется неблагоприятная комбинация отклонений в нескольких генах. Достоверно установлено, что риск

заболевания алкогольным алкоголизмом. Экспериментальные исследования на животных в условиях свободного выбора напитка позволили установить, что только определенная часть животных усиленно потребляет алкоголь и отдавала предпочтение именно этому напитку. Исследование женщин-сестер выявило значительные врожденные особенности нейрохимических систем у этих животных. Таким образом, врожденная предрасположенность с точки зрения биологов это генетически закрепленная особенность организма, включающая комплекс врожденных функциональных нейрохимических состояний систем мозга. Именно благодаря этим особенностям употребление алкоголя очень быстро приводит к его злоупотреблению и последующему формированию алкоголизма. Обследование семей больных алкоголизмом позволило установить, что алкоголизм поражал не менее 25% их отцов, братьев и сестер. Отмечено, что в семьях больных алкоголизмом женщин у 46,7% их отцов и 20% матерей также выявлено это заболевание. Многолетние исследования дают основания утверждать, что фактор риска заболеть алкоголизмом связан с болезнью матери и отца. При второй степени родства (бабушка, дедушка, дядя, тетка) риск наследования заболевания уменьшается, но также остается высоким. При исследовании врожденной предрасположенности к формированию алкогольной зависимости в основном используют два подхода. Первый — **дофаминовая гипотеза**, согласно которой в основе врожденной предрасположенности лежат генетически закрепленные изменения дофаминовых нейротрансмиттерных систем. Второй — **метаболическая гипотеза**, предполагающая врожденную специфику активности ферментов, метаболизирующих этанол (алкогольдегидрогеназы и альдегиддегидрогеназы печени и мозга). Для наследственного алкоголизма характерно раннее начало злоупотребления алкогольными напитками, основные симптомы заболевания формируются в короткие сроки (2–3 года), алкогольная деградация наступает быстро, эффективность лечения низкая, терапевтические или спонтанные ремиссии короткие.

Маркеры предрасположенности к алкогольной зависимости

Предрасположенность к заболеванию алкоголизмом может быть выявлена путем медико-генетического консультирования. Основная цель такого консультирования заключается в том, чтобы предупредить консультируемого о степени индивидуального биологического риска, а также предложить [illegible] рекомендаций по превентивно-коррекционным мероприятиям. Такие мероприятия могут включать определенную превентивную терапию — медикаментозную и психотерапевтическую. При проведении медико-генетического консультирования и диагностики индивидуальной предрасположенности к формированию алкогольной зависимости можно использовать клинические, биологические и генотипические маркеры.

Основные клинические маркеры:

- наличие в роду не менее двух кровных родственников (отец, мать, родной брат и сестра) с достоверно установленным диагнозом «алкоголизм»;
- раннее начало злоупотребления алкоголем и курения табака;
- синдром минимальной мозговой дисфункции в детстве;
- эмоциональная нестабильность, повышенная возбудимость, склонность к депрессиям;
- трудный пубертат с преобладанием черт психического инфантилизма;
- дефицит внимания;
- чувство психической неудовлетворенности, постоянный поиск новизны.

Основные биологические маркеры

- уменьшенная амплитуда или отсутствие Р300-волн в вызванном слуховом корковом электрическом потенциале;
- избыточная бета-активность на электроэнцефалограмме (ЭЭГ);
- низкая концентрация в моче и крови дофамина.

Основные генотипические маркеры индивидуальный генотипический профиль по трем генам DRD2, DRD4, COMT) коэффициент генетического риска более 10%.

Следует иметь в виду, что достоверность риска наследственной отягощенности определяется не по одному из вышеперечисленных признаков, а при наличии 6 признаков, причем один из них должен быть генотипическим.

Наблюдательный человек и, тем более, врач может назвать несколько внешних признаков, характерных для людей, злоупотребляющих алкогольными напитками. Лицо человека с алкогольным габитусом отличается пастозностью, кожа приобретает розоватый оттенок, волосы, если они имеются, тусклые, часто взлохмачены. Розоватый оттенок лица со временем меняется и становится желтовато-землистым, симптоматично появление рисунка расширенных капилляров и мелких сосудов (телеангиэктазия). Исчезает естественная окраска радужной оболочки глаз («мутные глаза»). Упрощается мимика, которая скорее напоминает гримасу, чем естественное движение. Голос грубеет, утрачиваются мягкие интонации, исчезают эмоциональная подвижность и ровная тональность. Беднеет и сама речь, преобладают стереотипные выражения, затруднен подбор слов, обнаруживается избыток сарказмов, порой нецензурных выражений и склонность к «алкогольному» юмору. Часто человеку, зависимому от алкоголя, смешным представляется вовсе не смешное и даже печальное; насмешке подвергаются сакральные представления и чувства, например честность, любовь, уважение, ответственность и др. У больных алкоголизмом юмор является защитной реакцией. Уже на первой стадии алкоголизма появляются ранее не свойственные больным отталкивающие поведенческие особенности: развязность манер, внешняя нечистоплотность, небрежность в одежде, несоблюдение индивидуальных санитарно-гигиенических норм, склонность давать обещания и не выполнять их, пренебрежение к этикету приема пищи, нормам поведения в обществе и многое другое.

Личностные (индивидуальные) факторы в формировании синдрома зависимости

Считается, что физическая конституция человека, интеллект и темперамент — базисный, генетически обусловленный и достаточно стабильный материал, на котором создается личность. Наследственные структуры человека очень мало изменяются в процессе всей его жизни. Вместе с тем люди стремятся оказаться именно в той среде или в тех ситуациях, в которых проявляются их индивидуальные качества.

Исследование личностной предиспозиции формирования зависимости от алкоголя позволило выявить следующие группы риска.

- Возбудимые и неустойчивые психопатии личности с установленной склонностью к агрессии, импульсивным действиям и антисоциальным поступкам.
- Психопатии астенического круга с преобладанием повышенной истощаемости (энтузиазм легко сменяется потребностью в отдыхе, потерей интереса к деятельности, повышенной отвлекаемостью; отсюда неуверенность в своих силах, ощущение собственной неполноценности и часто сниженное настроение). Алкогольные напитки у таких лиц временно увеличивают работоспособность и повышают настроение.
- Психопатии астенического круга с преобладанием ипохондрических расстройств. Характерно сочетание пониженной активности с соматовегетативными функциональными нарушениями (жалобы на сердцебиение, головные боли, расстройства сна, пищеварения и пр.) и поиск объективных признаков какого-либо заболевания. Прием алкоголя в значительной мере нивелирует негативные расстройства и повышает настроение.
- Психопатоподобный вариант психоорганического синдрома. Для таких лиц характерно быстрое опьянение от небольших доз алкоголя; опьянение сопровождается возбуждением, немотивированной агрессией, последующей амнезией.

- Сниженная устойчивость к стрессам.
- Невротические признаки с проявлениями тревоги.
- Эмоциональная неустойчивость, высокий уровень тревоги, комплекс неполноценности, сниженная коммуникабельность.
- Сниженный интеллект, слабая мотивация к деятельности, отсутствие социально-позитивных установок и заинтересованности в труде.
- Признаки органического поражения головного мозга: нейроинфекции, интоксикационные поражения, черепно-мозговые травмы, задержка интеллектуального и физического развития, нарушения развития речи, ночной энурез.
- Безразличное отношение к досугу и неумение им распорядиться.

Семейные факторы в формировании синдрома зависимости

Семейная среда, в тех случаях, когда употребление и, тем более, злоупотребление психоактивными веществами (речь идет об алкогольных напитках и алкоголизме как об общественно мало порицаемой зависимости по сравнению с наркоманиями) является стилем жизни семьи, может оказывать пагубное влияние на подрастающее поколение. Именно в семьях с подобными мировоззренческими позициями и начинается раннее приобщение детей к употреблению алкоголя и последующему злоупотреблению. И недаром существует точка зрения, что алкоголизм относится к семейному заболеванию и не обязательно наследственному. Болезнь может быть следствием или результатом преимущественно плохого воспитания. Легкомысленное отношение к употреблению алкогольных напитков в семье обязательно приводит к формированию семейных алкогольных традиций и бытовому пьянству, которое относится к донозологической (доболезненной) форме злоупотребления алкоголем. Алкогольная традиция в семье всегда сопровождается определенным весельем, неким радостным смакованием того или другого алкогольного напитка, радостными и ободривающими улыбками родителей или родственников. Возникающие положительные эмоции прочно закрепляются в памяти ребенка и в течение всей последующей жизни сопровождают и вовлекают его в пьянство. Выработанный в семье мотив потребления алкоголя может стать доминирующим и именно ему будет отдаваться предпочтение перед другими радостями жизни.

В алкогольных семьях, как правило, возникают интерперсональные конфликты, сопровождаемые ссорами, руганью, неприязнью, рукоприкладством. У взрослых формируется безответственное отношение к семейным обязанностям и воспитанию детей. В конфликтных ситуациях родители обвиняют друг друга, высказывают необдуманные претензии, что не может не влиять на психику их детей. В результате у них формируются невротические, психопатоподобные или девиантные формы поведения, являющиеся факторами риска становления зависимости от алкоголя. Алкоголизм детей во взрослом периоде жизни возвращается их родителям неприязнью, нетерпимостью, эгоизмом, жестокостью.

Отмечено, что жизнь в алкогольных семьях нередко сопровождается криминальными поступками ее членов. Криминогенность достигает 30–40%. В такой среде воспитание детей подвержено дополнительному негативному фактору воздействия, вырабатывающего морально-этические отклонения и приводящего к асоциальной личностной позиции.

Немаловажное значение имеет легкомысленное, попустительское отношение членов семьи к состоянию алкогольного опьянения. Мол, ничего сверхъестественного не происходит, «с каждым бывает», «проспится, и все будет хорошо». Такая семейная позиция вырабатывает у юных ее членов легкомысленный подход к оценке далеко не второстепенного события и приучает к попустительству и всепрощению, которое очень быстро приводит к распаду семьи со всеми вытекающими последствиями. В результате дети, особенно девочки, становясь

взрослыми, не видят ничего плохого в том, что ухаживающие за ними молодые люди и женихи напиваются до тяжелого опьянения и ведут себя безобразно. Они достаточно легко выходят замуж за таких мужчин и обрекают свою жизнь и жизнь своих будущих детей на безрадостное, а порой и трагическое существование.

Разведенные женщины, воспитывающие своих детей в неполной семье, нередко подвержены определенным психическим расстройствам. Появляются чувство одиночества, тоска, субдепрессии, депрессии, расстройства сна и др. Такое психическое состояние часто сопровождается соматоневрологической патологией, ощущением быстрого физического увядания, легкомысленными поступками и др. Дети таких женщин также испытывают психический дискомфорт и могут подвергаться определенным насмешкам и оскорблениям в различных социальных средах — по месту учебы или жительства. Затяжной характер такого семейного статуса приводит детей к протестным и асоциальным формам поведения со всеми вытекающими внутрисемейными и социальными последствиями (низкая успеваемость, плохая дисциплина, зависимость от девиантных и делинквентных компаний и др.).

Таким образом, к семейным факторам, способствующим формированию алкогольной зависимости или наркомании, можно отнести следующие:

- наличие психических расстройств, в том числе и алкоголизма, у родителей и родственников;
- воспитание в неполной семье, родственниками, в детском доме и др.;
- дисгармоничный характер взаимоотношений в родительской семье;
- специфика межличностных отношений родителей (преимущественно безразличные, недоброжелательные);
- отсутствие эмоционального и духовного контакта, совместного отдыха и деятельности детей, особенно подростков, и родителей;
- криминальная и антисоциальная направленность членов семьи.

Средовые факторы в формировании синдрома зависимости

Причины, влияющие на употребление психоактивных веществ:

- повышение авторитета личности в группе;
- мода на употребление психоактивных веществ;
- безразличие или одобрение потребления наркотиков семьей и сверстниками;
- принуждение к употреблению психоактивных веществ;
- большее влияние сверстников, а не родителей;
- несовместимость мировоззрения родителей и их детей;
- высокая потребность в общении с группой, в развлечениях и включенность подростка в увеселительные компании.

Начальный этап употребления психоактивных веществ, наблюдаемый преимущественно в подростковом возрасте, связан со следующими мотивациями:

- демонстрация взрослого поведения;
- отчуждение от родительской опеки;
- выражение социального протеста и вызов по отношению к ценностям среды;
- экспериментирование;
- стремление поучить новый опыт;
- поиск удовольствия или расслабления;
- средство стать участником субкультурного жизненного стиля;
- способ разрешения конфликта или снижения напряжения;
- акт отчаяния и др.

Психические и поведенческие расстройства вследствие употребления алкоголя

Код по МКБ-10 — F10.

Эпидемиология

Проблема алкоголизма для России приоритетна. Анализ данных, представленных государственными наркологическими учреждениями России, свидетельствует

о стабильно высоком уровне распространенности алкоголизма среди различных групп населения.

Средний по стране показатель распространенности алкоголизма (вместе с алкогольными психозами) в 2008 г. составил 1566,3 больных на 100 000 населения, или 1,6% его общей численности.

Клинические признаки и симптомы

Острая интоксикация

Простое алкогольное опьянение и его степени

Выделяют 3 степени простого алкогольного опьянения.

- **Легкая степень** (F10.01) алкогольного опьянения (концентрация алкоголя в крови от 0,5 до 1,5 промилле) характеризуется обычно повышением настроения, многоречивостью, ускорением ассоциаций, снижением самокритики, увеличением амплитуды эмоциональных реакций, неустойчивостью внимания, нетерпеливостью и другими признаками преобладания психического возбуждения над торможением. При этом наблюдаются некоторые неврологические (нарушение координации тонких движений, нистагм) и вегетативные (гиперемия лица, учащение пульса и дыхания, гиперсаливация) расстройства.
- **Средняя степень** (F10.02) алкогольного опьянения (концентрация алкоголя в крови от 1,5 до 2,5 промилле) характеризуется замедлением и непродуктивностью мышления; психические реакции при этом утрачивают живость, суждения становятся тривиальными и плоскими, речь — персеверативной и смазанной, ослабевает внимание, нарушается ориентировка в окружающем. Резко затрудняются понимание и правильная оценка происходящего вокруг. Эмоциональные реакции огрубляются, приобретают брутальный характер, настроение склоняется к угрюмости, гневливости или тупому равнодушию. Возникают грубые неврологические расстройства: атаксия, некоординированность движений, шаткость походки, дизартрия, ослабление болевой и температурной чувствительности. Гиперемия лица сменяется цианотичной окраской и бледностью; нередко возникают тошнота и рвота.
- **Тяжелая степень** (F10.03) алкогольного опьянения (концентрация алкоголя в крови от 2,5 до 4 промилле) сопровождается угнетением сознания от сомнолентности до комы, пассивным положением тела, иногда с бесцельными и хаотичными движениями, отсутствием реакции на болевые раздражители, сужением зрачков и вялостью их реакции на свет. При более высоких концентрациях алкоголя в крови может наступить смерть от паралича дыхания.

После алкогольного опьянения средней и особенно тяжелой степени на следующий день в течение нескольких часов отмечаются постинтоксикационные расстройства (постинтоксикационный синдром): головная боль, головокружение, тремор, разбитость, жажда, вздутие живота, тошнота, рвота, потливость, сердцебиения. Работоспособность снижается в разной мере в зависимости от индивидуальных особенностей человека и от характера его труда. Со временем, в процессе систематического злоупотребления алкоголем, нарушения становятся тяжелее и разнообразнее, восстановление психофизического состояния происходит медленнее, самочувствие может оставаться плохим в течение 1–2 дней после употребления спиртного. Этот этап говорит о том, что происходит перерастание постинтоксикационного синдрома в алкогольный абстинентный синдром.

Измененные формы простого алкогольного опьянения

При наличии определенной патологической почвы, например расстройств личности, травм головного мозга, психоневрологических последствий перенесенных заболеваний и др., простое алкогольное опьянение может приобретать измененные формы. Наиболее часто встречаемые рассмотрены ниже.

- **Дисфорический вариант** опьянения характеризуется преобладанием дис-

фории с начальных этапов алкогольного опьянения, даже при его легкой степени; вместо эйфории возникает мрачное настроение с раздражительностью, гневливостью, конфликтностью, склонностью к агрессии. Такие особенности алкогольного опьянения нередко наблюдаются у больных хроническим алкоголизмом, а также при разного рода органической недостаточности головного мозга.

- **Параноидный вариант** опьянения характеризуется появлением подозрительности, обидчивости, придирчивости, склонности толковать слова и поступки окружающих как стремление унизить, насмеяться, обмануть, одержать верх в соперничестве; возможны ревнивые переживания и связанная с ними агрессия. Подобные черты поведения в опьянении встречаются у некоторых психопатических личностей — паранойяльных, эпилептоидных, примитивных (особенно если они больны хроническим алкоголизмом).
- **Алкогольное опьянение с гебефренными чертами** проявляется дурашливостью, стереотипиями, кривлянием, хаотическим дебоширством, однообразным звукоподражанием, бессмысленным буйством. Такие картины можно наблюдать при наличии латентного шизофренического процесса, а также у подростков и юношей.
- **Алкогольное опьянение с истерическими чертами** возникает при наличии соответствующих личностных черт, таких как эгоцентризм, стремление быть в центре внимания, склонность эксплуатировать сочувствие окружающих, желание произвести яркое впечатление, превышение амбиций над способностями; опьянение может проявляться демонстративными суицидальными попытками, театрализованным горестным аффектом, бурными сценами отчаяния, «сумасшествия» и др.

Патологическое опьянение

Код по МКБ-10 — F10.07.

От простого алкогольного опьянения и измененных форм простого алкогольного опьянения следует отличать опьянение патологическое.

Патологическое опьянение — сумеречное состояние сознания. Возникает после приема небольших доз алкоголя, не вызывающих опьянения у большинства людей. Для патологического опьянения характерны все признаки сумеречного помрачения сознания:

- внезапная и кратковременная утрата сознания с полной отрешенностью от окружающего или с его отрывочным и искаженным восприятием при сохранении привычных действий;
- амнезия периода помраченного сознания, связанная с этим чуждость совершенных действий;
- выход через глубокий многочасовой сон.

Поскольку в данном состоянии человек чаще всего дезориентирован в месте, времени и собственной личности, ведущим аффектом является дисфория и агрессия, а двигательное возбуждение может проявляться бессмысленными разрушительными действиями, то такой человек может быть опасен для себя и окружающих. Трудно предугадать, у кого и при стечении каких обстоятельств может развиться патологическое алкогольное опьянение, тем не менее следует учитывать, что чаще такие состояния встречаются при эпилепсии, истерии, черепно-мозговых травмах, а также при выраженном и длительном эмоциональном напряжении, бессоннице, психогениях, другими словами, при психическом истощении различной этиологии.

Употребление с вредными последствиями

При всей своей относительности понятие «умеренное употребление алкоголя» характеризуется определенными признаками.

- Спиртные напитки употребляются редко, не чаще 1 раза в месяц, дозы небольшие и не вызывают сколько-нибудь заметного опьянения.
- При умеренном употреблении спиртных напитков полностью сохраняется контроль за количеством выпиваемого алкоголя, а также критическая оценка

своего поведения, не наблюдается заметных расстройств [illegible]

- Спиртные напитки употребляются лишь в нерабочее время, при [illegible] ствующей ситуации.

Злоупотребление алкоголем возникает, как правило, со случайного или эпизодического пьянства. При этом человек употребляет такие дозы алкогольных напитков, которые вызывают выраженное состояние опьянения, но это происходит эпизодически, а в периоды воздержания влечение к алкоголю отсутствует. У человека постепенно развивается привыкание организма к алкоголю, прежние дозы не вызывают заметного опьянения, поэтому для получения соответствующего эффекта пьющий начинает повышать дозы.

Соматические изменения включают нарушения функций печени, головного мозга, сердечно-сосудистой системы.

Социальные нарушения включают социальную дезадаптацию, обнаруживаемую в тонких особенностях поведения:

- человек стремится к дистанцированию от прежних знакомых, которые не одобряют его привычку, особенно от коллег по работе, понимая, что от него может «не так пахнуть»;
- перестает обращать внимание на чистоту своей одежды и тела;
- опережает прием спиртного за столом во время праздника, выпивая до первого тоста, и выпивает во время тоста;
- может в течение суток выпить разные типы спиртных напитков;
- реагирует даже на незначительный стресс стремлением выпить и «успокоиться»;
- объясняет употребление спиртного отсутствием перспектив, неудачами;
- утрачивает интерес к социальным отношениям и фиксируется на круге лиц, с «которыми можно отлично посидеть».

Синдром зависимости

За привычным или эпизодическим пьянством следует систематическое пьянство, во время которого формируются основные симптомы алкоголизма. Выпивки учащаются, возникают они практически по любому поводу, значительному или незначительному. Человеку трудно удерживаться от употребления спиртного, [illegible] начинает сам [illegible] [illegible] (семейные неурядицы, [illegible] работы и др.) у такого человека возникают расстройства [illegible] [illegible] обучения. Спиртные напитки употребляются, как правило, не реже 1–2 раз в неделю, а в ряде случаев [illegible], тем не менее на данном этапе еще сохраняется контроль за количеством потребляемого алкоголя, хотя защитные рефлексы исчезают.

Ниже перечислены **признаки начальной (первой) стадии.**

- **Повышение толерантности** — самый ранний и наиболее распространенный признак привыкания к алкоголю и формирования болезни.
- **Формирование патологического влечения к алкоголю** (психической зависимости). Влечение к алкоголю может быть выражено то более, то менее отчетливо. Нередко желание выпить носит довольно навязчивый характер, отвлекает человека от работы, направляет его энергию на удовлетворение своего желания. Пьянство превращается в основной жизненный интерес. Когда сформировалось влечение к алкоголю, больной не хочет ему препятствовать, а если и хочет, то уже, как правило, не может с ним справиться без врачебной помощи.
- **Утрата контроля над выпитым** (вторичное влечение к алкоголю): после первой порции спиртного резко усиливается желание выпить еще, появляется своеобразная «жадность к алкоголю». Потеря контроля над выпитым не исчезает даже после многих лет воздержания от алкоголя, чем и обусловлена невозможность перейти к «умеренному» употреблению алкоголя после лечения и воздержания, а всякая попытка возобновить употребление спиртных напитков неминуемо ведет к рецидиву («срыву») алкоголизма

- **Изменение характера опьянения**. Появляется запамятование (обычно конца опьянения). Выраженное опьянение может сопровождаться злобностью, агрессивностью, драчливостью. На первой стадии не все признаки болезни выражены ярко и отчетливо.

Развернутая (вторая) стадия характеризуется формированием основных симптомов заболевания. К вышеперечисленным проявлениям присоединяются следующие.

- **Алкогольный абстинентный синдром** (похмелье, желание опохмелиться с целью улучшить свое физическое состояние) развивается исподволь, постепенно, не сразу. На первых этапах становления абстинентного синдрома потребность в опохмелении возникает только после приема больших доз алкоголя, в дальнейшем потребность в опохмелении возникает и после небольших количеств выпитого. Клинически абстинентный синдром на первом этапе проявляется головной болью, слабостью, недомоганием, тошнотой, иногда рвотой, дрожью в руках и в теле, перебоями в работе сердца. В последующем присоединяются и психические нарушения: больной мучается бессонницей, у него развивается тревога, он не может найти себе места, могут возникать беспричинные вспышки раздражительности и злости; в это время держится потливость и дрожь. Длительность абстинентного синдрома от 2 до 7 сут.
- **Постоянное, перемежающееся и запойное пьянство** — одно из проявлений болезни, при котором формируется наиболее привычный ритм употребления спиртных напитков.
  - **Постоянная форма** характеризуется длительным, продолжающимся недели и месяцы злоупотреблением алкоголем. Перерывы редки, кратковременны и, как правило, обусловлены экстраординарными ситуациями (например, соматическими заболеваниями, тяжелой или сменной работой и т. д.).
  - **Перемежающаяся форма**. На фоне многонедельного или многомесячно-

[illegible]

  - Псевдозапойная форма. Алкоголь потребляется регулярно на протяжении нескольких дней или недель. Потом следует короткий промежуток. Их длительность различна — от 7–10 дней до нескольких месяцев и даже недель.
- **Изменения личности** (длительная деградация). Уже на второй стадии проявления черты нравственного огрубения приобретают властные преобладающие черты характера. Начинается интеллектуально-мнестическое снижение: уходит внимание, снижается способность запоминать, приобретение новых знаний и навыков затруднительно.

Конечная (третья) стадия. Наступает выраженное истощение организма. Переносимость алкоголя резко снижается, опьянение возникает уже после небольшого количества спиртного (снижение толерантности). Алкоголик постоянно находится в опьянении и испытывает непреодолимое желание, влечение к алкоголю. «Трезвых» дней мало или бывают, когда больной не в состоянии достать спиртные напитки. Развиваются психозы, особенно хронические (длительные затяжные) формы. Утрачивается способность к производительному труду. На этой стадии наиболее выражены поражения внутренних органов и нервной системы: полиневриты, цирроз печени, слабоумие и др.

Синдром отмены

Клинические проявления: сильное, неодолимое влечение к алкоголю, потливость, тошнота или рвота, тремор пальцев вытянутых рук и, нередко, языка, тахикардия, повышенное артериальное

давление, головная боль, отсутствие аппетита, расстройства сна, беспокойные и устрашающие сновидения и др.

На этой основе выделяют несколько клинических вариантов алкогольного абстинентного синдрома в соответствии с преобладанием тех или иных нарушений.

- **Нейровегетативный**. Преобладают астеновегетативные расстройства: плохой сон, астения, вялость, потливость, отечность лица, снижение аппетита, жажда, сухость во рту, повышение или понижение артериального давления, тахикардия, тремор пальцев рук.
- **Церебральный**. К астеновегетативным расстройствам присоединяются неврологические нарушения: головная боль с тошнотой, головокружение, гиперакузия, резкие вздрагивания, обмороки.
- **Висцеральный**. К астеновегетативным расстройствам присоединяются соматические: боли в животе, тошнота, рвота, метеоризм, жидкий стул, субиктеричность склер, стенокардия, сердечная аритмия, одышка.
- **Психопатологический**. Преобладают психические нарушения: суицидальные мысли и поведение, тревога, страх, подавленность, дисфория, идеи отношения и виновности, бессонница, гипнагогические галлюцинации, слуховые и зрительные иллюзорные обманы, яркие «приключенческие» сновидения, просоночные состояния с временной дезориентировкой в окружающем.

В динамике болезни синдром отмены утяжеляется и усложняется. Возможно присоединение судорожных припадков, психозов (чаще всего алкогольного делирия), обратимых психоорганических расстройств.

Алкогольный абстинентный синдром возникает в пределах от 6 до 48 ч после последнего употребления спиртного и длится от 2 дней до 2 нед.

Постабстинентное состояние возникает после нивелирования алкогольного абстинентного синдрома, проявляется психопатологическими расстройствами, общей слабостью, недомоганием, сниженным настроением, депрессивными расстройствами, порой устрашающими или тревожными сновидениями, влечением к алкоголю. Длительность, постабстинентного состояния — 2–3 нед.

Алкогольный делирий (белая горячка, *delirium tremens*) — самая частая форма алкогольных психозов, а также осложнений абстинентного синдрома. Алкогольный делирий — острый психоз с помрачением сознания, сопровождаемый иллюзиями и сценоподобными истинными галлюцинациями, нарушением ориентировки в месте и времени (при сохраненной оценке собственной личности) и психомоторным возбуждением.

Как показывают эпидемиологические исследования, чаще всего первый делирий развивается не ранее 7–10 года существования развернутой стадии зависимости от алкоголя. Делирий развивается обычно на высоте алкогольного абстинентного синдрома (чаще всего на 2–4-й день) и, как правило, манифестирует в вечернее или ночное время. Наиболее часто делирий возникает после тяжелых и длительных запоев, при употреблении суррогатов алкоголя, на фоне выраженной соматической патологии, у больных с признаками органического поражения головного мозга, с черепно-мозговыми травмами в анамнезе.

Ранние признаки (продромальный период) наступающего делирия — беспокойство и неусидчивость, выраженная тревога и расстройства сна с кошмарными сновидениями, страхами, частыми пробуждениями, а днем — астенические явления и изменчивый аффект в форме пугливости и тревоги. У женщин часто выявляют депрессивные расстройства. Одновременно начинают нарастать признаки возбуждения симпатоадреналовой системы — бледность кожного покрова (часто с цианотическим оттенком), тахикардия и артериальная гипертензия, гипергидроз, умеренная гипертермия. В той или иной степени выраженности всегда присутствуют вегетативные нарушения (атаксия, мышечная гипотония, гиперрефлексия, тремор). Наблюдают и характерные изменения водно-электролитного баланса (обезвоживание, гиперазотемию, метаболический ацидоз и др.) и картины кр-

(лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, увеличение скорости оседания эритроцитов, повышение содержания билирубина и др.). Однако продромальный период может отсутствовать. Вегетативные и неврологические расстройства возникают до появления нарушений сознания и достаточно продолжительное время сохраняются после их редукции.

Затем к описанным выше расстройствам присоединяются наплывы образных представлений и воспоминаний; зрительные иллюзии, а в ряде случаев — парейдолические иллюзии («кино на стенке») с сохранностью критического отношения к ним, преходящая дезориентировка или неполная ориентировка в месте и времени.

Иллюзорное восприятие окружающей обстановки быстро сменяется появлением истинных зрительных галлюцинаций. При углублении делирия появляются слуховые и среди них вербальные, а также обонятельные, термические и тактильные галлюцинации. Часты расстройства схемы тела, ощущения изменения положения тела в пространстве. Поведение, аффект и тематика бредовых высказываний соответствуют содержанию галлюцинаций. Речь состоит из немногочисленных, отрывочных, коротких фраз или слов. Внимание сверхотвлекаемо. Психоз усиливается к вечеру и ночью.

Алкогольный делирий обычно бывает кратковременным. Чаще всего выздоровление наступает критически — после глубокого продолжительного сна, значительно реже — постепенно (литически), либо симптомы редуцируются волнообразно, с чередованием ослабления и возобновления, но уже в менее выраженном виде. При относительно благоприятном течении психоза можно говорить о редуцированном алкогольном делирии.

Психотическое расстройство

Алкогольный галлюциноз — второй по частоте развития после алкогольного делирия психоз с преобладанием слуховых галлюцинаций, бреда и аффективных тревожных расстройств, обычно наблюдаемый в абстинентном состоянии или в конце длительных запоев на фоне снижения толерантности. Галлюциноз развивается, как правило, не ранее 10–14 года существования развернутого синдрома зависимости от алкоголя, чаще наблюдается у женщин. Большинство алкогольных галлюцинозов протекает при ясном сознании и с сохраненной психической ориентировкой. Острые тяжелые алкогольные галлюцинозы по клиническим проявлениям приближаются к делирию: на высоте психоза может развиться галлюцинаторная спутанность, близкая по клиническим проявлениям к онейроидному помрачению сознания.

Бредовые психозы

Это третья по частоте встречаемости форма психозов. Среди больных преобладают мужчины. Клинические проявления при алкогольных бредовых психозах полиморфны, им присущи чрезвычайная лабильность, подвижность, динамичность психопатологической симптоматики, ее особая чувствительность к эндогенным и экзогенным влияниям. Выделяют следующие варианты бредовых психозов — алкогольный параноид и бред супружеской неверности.

Алкогольный параноид (алкогольный бред преследования). В самостоятельную форму алкогольного психоза параноид выделил и обозначил терминологически И.В. Стрельчук в 1949 г. Согласно его определению, алкогольный параноид — острый бредовый психоз, сопровождаемый ярким аффектом страха. В дальнейшем И.В. Стрельчук (1970 г.) выделял абортивные, острые и затяжные алкогольные параноиды с шизофреноподобными включениями. При остром алкогольном параноиде продромальные явления продолжаются 3–5 дней, развиваются у больных в период абстинентных расстройств и характеризуются подавленным настроением, недомоганием, тревожно-боязливым аффектом, нарушениями сна и аппетита Характерные вегетативные нарушения (тремор, потливость, сердцебиения и др.) усиливаются в вечернее и ночное время. Собственно психоз развивается на фоне абстинентного синдрома, как правило,

вечером или ночью, внезапно. Сразу, без каких-либо размышлений и сомнений, больными овладевает непоколебимое убеждение в том, что их немедленно физически уничтожат. Чуть ли не каждый находящийся поблизости человек принадлежит к числу врагов. Больные напряженно следят за мимикой, жестами и действиями окружающих, вслушиваются в их слова и фразы, считая все происходящее слежкой и подготовкой к покушению. Часто больные «видят» не только приготовления к расправе, но и орудия убийства — блеснувший нож, выглянувшее из кармана дуло пистолета, веревку, приготовленную для повешения, и др. «Видимое» дополняется слышимыми словами и репликами соответствующего содержания, которыми якобы обмениваются окружающие (вербальные иллюзии). В качестве преследователей выступают совершенно незнакомые люди. Иногда у больных возникает смутное предположение, что среди них находятся лица, имевшие ранее с больными какие-то отношения. С образным бредом всегда сосуществует резкий страх или напряженная тревога. Поступки обычно импульсивные, чаще больные стараются скрыться. Спасаясь бегством, они нередко с опасностью для жизни спрыгивают на ходу с транспорта, прячутся, убегают полураздетыми, несмотря на мороз или непогоду, в безлюдные места, могут в отчаянии нанести себе серьезные телесные повреждения, предпочитая умереть «более легкой смертью». В других случаях больные решаются на самооборону и сами внезапно совершают нападения. Многие в страхе прибегают в милицию или в другие органы государственной власти, прося о защите. Вечером и ночью могут возникать отдельные делириозные симптомы и вербальные галлюцинации. Развернутой и насыщенной психопатологическими симптомами остается клиническая картина психоза в среднем в течение 10–24 дней. Обратное развитие психоза происходит гораздо медленнее, регресс психопатологической симптоматики иногда затягивается до 1–1,5 мес.

Алкогольный бред ревности (алкогольный бред супружеской неверности, алкогольная паранойя) — хроническая форма алкогольного бредового психоза с преобладанием первичного паранойяльного бреда. Встречается исключительно у лиц мужского пола с паранойяльным складом характера, иногда на фоне симптомов алкогольной деградации личности. Типичная форма бреда зрелого возраста. Развитию алкогольной паранойи могут предшествовать острые алкогольные психозы в форме делирия и галлюциноза.

К алкогольной паранойе не относятся острые формы делириев и галлюцинозов, в структуре которых ведущее место занимают эротические патологические переживания, в том числе идеи супружеской неверности. К этой форме психоза не принадлежит также резидуальный бред ревности различной продолжительности после перенесенных психозов другого типа.

Формирование психоза постепенное, ступенеобразное. На первом этапе нарастают психопатоподобные нарушения в виде эмоциональной напряженности, подозрительности, на фоне которых развиваются идеи отношения и ревности. Усугубляются общесоматические и неврологические расстройства; ослабевает половая функция, что служит весьма характерным симптомом при длительном течении зависимости от алкоголя. Повышенная раздражительность и подозрительность обусловлены еще и этими факторами. В дальнейшем нарастают эмоциональные расстройства в виде тревоги, повышенной возбудимости; на фоне аффективных нарушений развиваются идеи отношения и ревности. Больные постоянно угрюмы, подавлены, переживают мучительные сомнения, все более погружаются в воображаемый мир недоверия к жене и окружающим. В этот период у больных преобладает дисфорический аффект, и при усилении подозрений в неверности они часто буквально истязают своих жен всевозможными расспросами о деталях и причинах предполагаемых измен, с неступлением требуя признать вину, которую в этом случае обещают великодушно простить. На этом этапе при прекращении употребления алкоголя идеи отношения

и ревности могут сглаживаться, взаимоотношения в семье и в коллективе восстанавливаются. В случае рецидива алкогольной зависимости психопатоподобные расстройства перерастают в паранойяльный бред. Переход указанных расстройств в бредовые сопровождается обилием зрительных и слуховых иллюзий, происходит на фоне тревожно-боязливого аффекта, нарастания эмоциональной напряженности с последующей утратой критики к болезненным симптомам. С этого времени расширяется диапазон бредовых идей: к бреду ревности и отношения присоединяются идеи преследования или отравления (с целью освободиться от больного). Бредовые переживания могут принять также ретроспективный характер: больные утверждают, что жена уже много лет изменяет им, дети родились от любовников и др. Бредовые переживания заметно отражаются на поведении больных: наблюдаются изощренные формы слежки за женой, возможен отказ принимать пищу, приготовленную женой и др.

Отличительная черта сформировавшегося паранойяльного бреда — убежденность больного в измене жены, в преднамеренном плохом ее отношении к нему, а также опасения за свою жизнь. Бредовые идеи конкретны, отличаются крайней нелепостью, обращены к бытовым темам, имеют тенденцию к расширению круга мнимых любовников, сообщников и преследователей. Больные не обнаруживают замкнутости, отчужденности, эмоциональной холодности. В семье они грубы, эгоистичны, проявляют брутальную настойчивость в сексуальных домогательствах к объекту ревности; возможно и жестокое насилие (прежде всего в отношении жены). Трудовая и социальная адаптация ослабевает, что выражается в сужении круга интересов, снижении работоспособности, невозможности приобретения новых трудовых навыков, ограничении круга знакомств. Заболевание, меняясь в интенсивности, длится годами. Исход заболевания двоякий: в одних случаях нарастают изменения личности по органическому типу (в связи с присоединением церебрального атеросклероза), при этом бредовая система распадается; в других случаях под влиянием лечения бредовые идеи лишь дезактуализируются, при этом возникают интеллектуально-мнестические расстройства.

Амнестический синдром

Острая алкогольная энцефалопатия Гайе–Вернике

Начинается заболевание остро, обычно после делириозного помрачения сознания. В начале болезни преобладают периоды сонливости или стереотипного возбуждения, проявляемого в ограниченном пространстве, а также скудные, отрывочные, статичные зрительные галлюцинации и иллюзии. Больной может периодически выкрикивать отдельные слова, что-то невнятно бормотать; возможны кратковременные состояния обездвиженности, «застывания» с напряжением всех групп мышц. Наблюдаются отрывочные бредовые и галлюцинаторные переживания, явления амнестической дезориентировки. Через несколько дней происходит изменение клинической картины: днем развивается сонливость, нарастает оглушение; при утяжелении состояния развивается сопор (псевдоэнцефалитический синдром), который может переходить в кому.

Психопатологические симптомы всегда сочетаются с неврологическими и соматическими нарушениями. Ухудшению психического состояния неизменно сопутствует утяжеление соматоневрологических расстройств. Неврологическая симптоматика в клинической картине энцефалопатии Гайе–Вернике стоит на первом месте. Наиболее ранний и постоянный симптом — нистагм, чаще крупноразмашистый, горизонтальный, которым глазодвигательные нарушения могут ограничиться. Уже с самого начала возникновения энцефалопатии характерны сложные гиперкинезы (дрожание, подергивания, хореоатетоидные движения), приступы торсионного спазма; непостоянный мышечный гипертонус бывает выражен вплоть до децеребрационной ригидности; наблюдаются непроизвольные движения конечностей. Характерна так называемая оппозиционная гипертония — нарастание сопротивления при энергичных попытках

изменить положение конечностей. Гипертонус мышц нижних конечностей иногда сочетается с гипотонусом мышц рук. Наиболее частые патологические оральные рефлексы — хоботковый, спонтанное вытягивание губ, хватательные. Патологические глазные рефлексы: нистагм, птоз, двоение, страбизм, неподвижный взгляд, симптом Гуддена (миоз, анизокория, ослабление реакции на свет вплоть до ее полного исчезновения, нарушения конвергенции). Характерны также мозжечковые расстройства, менингеальная симптоматика (ригидность мышц затылка). Всегда бывают гиперпатия и полиневриты, сопровождаемые легкими парезами.

Болезнь может протекать приступообразно. После развития манифестных симптомов через 3–7 дней наблюдается улучшение соматоневрологического состояния больного; благоприятный признак — нормализация сна. В дальнейшем приступы могут повторяться, но каждый последующий менее тяжелый и менее продолжительный, чем предыдущий. Если во время «светлых промежутков» появляются симптомы конфабуляторной спутанности, это говорит о возможности перехода в хроническую форму — корсаковский синдром.

Смертельный исход при острой энцефалопатии не редкость, смерть обычно наступает в середине или к концу 2-й недели от начала психоза. Летальному исходу способствуют присоединяющиеся интеркуррентные заболевания, чаще всего пневмония. Психоз, не приводящий к смерти, длится 3–6 нед. Исходами могут быть психоорганический синдром различной глубины, структуры и степени выраженности; корсаковский синдром (чаще у женщин); симптомы псевдопаралича (чаще у мужчин).

Хроническая алкогольная энцефалопатия (корсаковский психоз, алкогольный паралич, полиневритический психоз)

Впервые алкогольный паралич у больных алкогольной зависимостью в своей диссертации «Об алкогольном параличе» описал С.С. Корсаков (1887 г.). Он определял данное расстройство как своеобразный психоз в сочетании с полиневритом, характеризуемый преимущественно расстройствами памяти на текущие и недавние события, ретроградной амнезией, склонностью к конфабуляциям. В то время нозологическая самостоятельность данного заболевания оспаривалась. Впоследствии С.С. Корсаков уточнил и доработал симптоматологию этой болезни. В настоящее время название корсаковского психоза (в отличие от корсаковского синдрома, который может встречаться и при других заболеваниях) сохранено за теми случаями, которые имеют алкогольную этиологию и выраженную клиническую картину, описанную С.С. Корсаковым. В клинической практике алкогольный паралич сегодня встречается достаточно редко. Чаще болеют женщины в возрасте 40–50 лет и старше. Как правило, корсаковский психоз развивается после сложных или тяжелых делириев, острой энцефалопатии Гайе–Вернике. Значительно реже он формируется постепенно, без предшествующих состояний помрачения сознания. Психические расстройства в развернутой стадии психоза определяются триадой симптомов: амнезией, дезориентировкой и конфабуляциями.

Наряду с фиксационной амнезией наблюдается и ретроградная (нарушение памяти на предшествующие заболеванию события), она охватывает несколько месяцев и даже лет. Пациент путается во временной последовательности событий. Страдает оценка течения времени.

Конфабуляции проявляются лишь при расспросах больного, не спонтанно. Он рассказывает о как будто только что происшедших с ним событиях из обыденной жизни или о ситуациях, связанных с профессиональной деятельностью (например, пациент, который несколько недель не покидал клинику, говорит, что вчера ездил на дачу, копал, сажал саженцы и др.). Редко наблюдаются конфабуляции фантастического или приключенческого содержания. Поскольку пациенты повышенно внушаемы, в ходе расспросов врач может изменять или направлять содержание конфабуляций. Тяжесть амнестических

расстройств и количество конфабуляций не коррелируют друг с другом.

Дезориентировка чаще является амнестической, например больной утверждает, что живет или находится в настоящее время в месте, где он жил когда-то.

Невриты нижних конечностей постоянны, обязательны. Зависимость между тяжестью психических и неврологических расстройств также не прослеживается.

При корсаковском психозе возможно регредиентное течение с относительным улучшением психического состояния в течение года; выздоровления очень редки. В более тяжелых случаях формируется выраженный органический дефект со слабоумием. В наиболее злокачественно протекающих случаях возможен летальный исход вследствие геморрагических изменений, приводящих к обширным дефектам в больших полушариях головного мозга.

Резидуальное состояние и психотическое расстройство с отставленным дебютом

Возможны хронические формы галлюцинозов, бредовых психозов, энцефалопатий.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз устанавливают путем сбора анамнеза (истории жизни и заболевания); общего осмотра пациента по системам и органам последовательно, проведения других врачебных манипуляций (измерение артериального давления, пульса, частоты дыхания и др.); клинико-психопатологического обследования.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику проводят с психическими и поведенческими расстройствами вследствие употребления других психоактивных веществ, интоксикацией барбитуратами, бензодиазепинами.

Психические и поведенческие расстройства вследствие употребления опиоидов

Код по МКБ-10 — F11

Эпидемиология

Опиоиды — наиболее распространенные наркотические вещества после каннабиноидов. Для пациентов этой группы характерны асоциальное поведение и асоциальные черты в преморбиде.

По оценкам UNODC (Управление Организации Объединенных Наций по наркотикам и преступности, от англ. United Nations Office on Drugs and Crime), в 2008 г общемировая численность лиц, потреблявших опиаты в течение последних 12 мес, составила от 12,8 млн до 21,9 млн человек, причем уровень распространенности колебался от 0,3 до 0,5% мирового населения в возрасте от 15 до 64 лет.

Клинические признаки и симптомы

Острая интоксикация

Для острой опийной интоксикации характерны: резко суженные зрачки, нечувствительность к боли, бледность и сухость кожного покрова, повышение, затем понижение артериального давления, урежение сердечного ритма и дыхания, сухость во рту, снижение тонуса скелетной мускулатуры, сниженная перистальтика кишечника с запорами, задержка мочи.

Острая интоксикация при приеме опиатов имеет две фазы действия. При внутривенном употреблении наркотика практически мгновенно возникает **инициальная фаза** («приход» на сленге наркоманов) — состояние экстаза, блаженства, сопровождаемое ощущением теплой волны или толчка, распространяющихся из области живота (эпигастрия) по телу, ударяющих в голову. Это состо-

чение непродолжительно (от 1 до 3 мин). При третьем способе употребления опиоидов (внутримышечно, интраназально, внутрь или путем курения) — приход, как правило, отсутствует. При длительном соматическом употреблении опиоидов и высокой толерантности к ним эта инициальная фаза интоксикации опиоидами значительно ослабевает или исчезает совсем.

Вторая фаза интоксикации опиоидами включает эйфорию, чувства блаженства, покоя, физического комфорта и приятной расслабленности, отрешенности («кайф» на сленге наркоманов). Концентрация внимания и способность к запоминанию снижены. Сонливость при опиоидной интоксикации («залипание») сменяется периодами бодрствования, спонтанными или вызванными внешними стимулами. Настроение благодушное. Иногда отмечаются повышенная разговорчивость, болтливость, хвастливость. Внешне пациенты умиротворены, благодушны. Лицо гипомимичное, глаза полузакрыты.

Передозировка опиоидами

Код по МКБ-10 — F11.02; F11.05.

Передозировка опиоидами обычно обусловлена превышением привычной дозы наркотика у толерантных лиц, а также приемом привычной дозы после периода воздержания от наркотика, который повышает риск передозировки в 7 раз. Фактором риска служит также неизвестная чистота и количество опиоидов в уличных наркотиках, содержащих большое количество примесей. Также к числу факторов риска смертельной передозировки относят сочетанную опиоидно-алкогольную интоксикацию. Передозировка опиоидами может развиваться не только при внутривенном, но и при внутримышечном, подкожном и интраназальном введении, а также при курении.

Клинически передозировка опиоидами выражается в коматозном состоянии (F11.05). При осмотре обнаруживают резко суженные зрачки, цианоз, влажность и липкость кожного покрова, снижение температуры тела. При тяжелой гипоксии мозга миоз сменяется мидриазом с отсутствием реакции зрачков. Иногда отмечается урежение дыхательных движений с уменьшением их глубины, редко заканчивающееся полной остановкой дыхания. Основная причина смерти при передозировке опиоидов — угнетение дыхания с некардиогенным отеком легких. Отмечается уменьшение глубины дыхания, урежение дыхательных циклов, апноэ. Угнетение гемодинамики выражается в критическом падении артериального давления, острой сердечной недостаточности. Также к летальным осложнениям передозировки опиоидами относят острую пневмонии, поражение почек.

Субъективные и объективные симптомы острой интоксикации представлены в **табл. 22.2**.

Таблица 22.2. Объективные и субъективные симптомы острой интоксикации

Объективные симптомы	Субъективные симптомы
Миоз	Эйфория
Бледность, сухость кожного покрова	Снижение способности к концентрации внимания и запоминанию
Снижение перистальтики пищеварительного тракта	Дремотное состояние
Повышение, а затем понижение артериального давления, брадикардия	Психомоторная заторможенность
Угнетение дыхания	Тревога или дисфория
Благодушное настроение	
Аналгезия	
Тошнота, рвота в начале или при высоких дозах	

Передозировка: выраженный миоз, угнетение дыхания, угнетение деятельности центральной нервной системы

Употребление с вредными последствиями

Соматические и психические нарушения включают периферическую нейропатию, миелопатию, снижение тактильной чувствительности, неустойчивость настроения, увеличение частоты респираторных заболеваний, нарушение менструального цикла у девушек.

Социальные нарушения: у личности прослеживаются тенденции к асоциальному поведению с вытекающими последствиями.

Синдром зависимости

Сроки формирования заболевания зависят от наркогенности применяемого препарата и способа его введения. Наиболее наркогенен героин, вводимый внутривенно: при его введении становление наркомании наблюдается после 3–5 инъекций. Также быстро формируется зависимость при внутривенном употреблении препаратов, приготовленных путем химической обработки опия-сырца, сухой маковой соломки или семян пищевого мака. При употреблении медицинских наркотиков зависимость формируется медленнее, как правило, через 10–15 инъекций.

Основной признак **начальной стадии зависимости** от опиоидов — болезненное стремление непрерывно или периодически принимать опиоиды с тем, чтобы испытать определенные желаемые ощущения или снять явления психического дискомфорта. Это стремление нередко формируется в сжатые сроки (после 2–3 инъекций наркотика). Наступает также перестройка всей функциональной деятельности организма в ответ на хроническое употребление опиоидов. Для этого иногда достаточно 1–2 нед систематического употребления наркотика опийной группы. Выраженные физические и психические нарушения проявляются, когда действие опиатов прекращается или нейтрализуется блокаторами опиоидных рецепторов. Развивается толерантность — состояние адаптации к опиоидам, характеризуемое уменьшенной реакцией на введение того же самого количества наркотика. Для достижения прежнего эффекта требуется более высокая доза вещества. В динамике болезни выделяют нарастающую толерантность, «плато» толерантности и снижение толерантности. Нередко встречается **перекрестная толерантность** — толерантность, возникающая при приеме одного вещества, распространяется на другие психоактивные вещества, не принимаемые пациентом ранее.

С формированием синдрома зависимости прием опиатов становится систематическим. Увеличение [illegible] отмечается, как правило, уже через 1–4 мес после начала систематического приема опиоидов.

В отсутствие наркотика [illegible] между его введениями больной испытывает неудовлетворенность, угнетение настроения, отмечает выраженный дискомфорт, который исчезает сразу же после употребления наркотика. В этот период абстинентный синдром может быть еще не сформирован, [illegible] физиологическое действие наркотика — уменьшение количества мочи, задержка стула, угнетение кашлевого рефлекса — нередко еще сохраняются негативные ощущения при употреблении опиоидов. Уже на этом этапе все мысли больного, [illegible] его интересы сосредоточены на наркотике, а прочие жизненные проблемы отступают на второй план. Вся жизнедеятельность наркоманов подчиняется только одному — поискам наркотика и возможности его введения.

Возникновение абстинентного синдрома при опийной наркомании свидетельствует о том, что формируется качественно новый этап заболевания — **вторая (средняя) стадия зависимости от опиоидов**. Абстинентный синдром формируется примерно через 2–6 нед после начала систематического употребления опиоидов. К этому времени сформировано влечение к наркотику, выработан определенный, свойственный данному больному ритм его употребления. Толерантность на этом этапе имеет тенденцию к росту, но уже может достигать максимальных цифр. В целом, переносимость наркотиками опиоидов значительно превышает летальные для [illegible] человека дозы. Характер острой интоксикации меняется по мере развития толерантности к опиоидам. В этот период ослабляются и исчезают физиологические эффекты опиоидов, значительно видоизменяется эффект (ослабляется, становится короче, в его структуре начинает преобладать тормозящее действие опиоидов). На этом этапе болезни пациенты становятся

активными, работоспособными только под действием опиоидов. В это же время могут встречаться дисфорические реакции, эксплозивность в состоянии интоксикации, не свойственная начальным этапам зависимости. Длительность средней стадии зависимости от опиоидов различна, определяется наркогенностью употребляемого вещества, его дозой, способом введения и составляет обычно 5–10 лет.

Затем наступает **конечная (третья) стадия заболевания**. В поздней стадии значительно изменяется действие наркотика. Больные вводят наркотики только для поддержания работоспособности, нормального настроения, для предотвращения развития абстинентного синдрома. Эйфория после введения наркотиков почти не наблюдается и полностью начинает преобладать стимулирующее действие опиоидов. Толерантность имеет тенденцию к снижению. При введении прежней высокой дозы у больных наблюдается вялость, слабость. Существенно видоизменяется характер абстинентного синдрома. Алгические симптомы абстиненции менее выражены, могут ограничиваться общим мышечным дискомфортом. В то же время абстинентный синдром имеет затяжной характер, сопровождается большим количеством сердечно-сосудистых осложнений, в результате чего может стать состоянием, опасным для жизни. У больных постоянно сохраняется пониженный фон настроения, очень часто отмечаются суицидальные мысли. Продолжительность абстинентного синдрома достигает 5–6 нед. Однако и по прошествии нескольких месяцев у больных сохраняются вялость, слабость, общее недомогание. Работоспособность снижена. Наблюдаются отчетливые колебания настроения. Все время выражено влечение к наркотикам.

Синдром отмены

Синдром отмены возникает после прекращения длительного интенсивного употребления наркотика или резкого уменьшения его дозы. Развивается через 6–24 ч после последнего употребления наркотика. Время развития синдрома отмены зависит от вида употребляемого наркотика (например, при злоупотреблении метадоном отмечается отсроченный характер абстинентного синдрома), а также от пролонгирующих психотропное действие опиоидов примесей (бензодиазепинов, антигистаминных препаратов).

Основные клинические проявления синдрома отмены опиоидов включают вегетативные, алгические и психопатологические расстройства.

К вегетативным проявлениям относят зевоту, слезотечение, ринорею с частым чиханием, диарею, мидриаз, повышение температуры тела, тахикардию, артериальную гипертензию, потливость, озноб, пилоэрекцию («гусиная кожа»). На начальной стадии заболевания, когда алгические расстройства выражены слабо или отсутствуют, пациенты зачастую принимают данное состояние за гриппоподобное.

Нередко синдром отмены манифестирует психопатологическими расстройствами: у больных появляются напряженность, чувство дискомфорта, тревога, раздражительность, дисфория, сопровождаемые общим недомоганием, физической слабостью. Нарушения сна, вплоть до полной бессонницы, появляются в течение первых суток после прекращения употребления наркотиков и отличаются продолжительностью и устойчивостью к проводимой терапии.

В структуре опийного абстинентного синдрома болевой симптомокомплекс выступает одним из определяющих и диагностически значимых признаков и относится к категории наиболее тяжело переживаемых пациентом расстройств. Отсюда название абстинентного синдрома на сленге наркоманов — «ломка». На 2-е сутки после последнего приема наркотиков появляется алгическая симптоматика в виде мышечных и суставных болей в конечностях, спине, а иногда генерализованных, описываемых больными как «выкручивающие». Нередко отмечаются боли в животе. Алгические расстройства субъективно крайне тягостны и мучительны для больных, могут принимать характер сенестагий и сенестопатий. При этом необходимо

отметить склонность зависимых от опиоидов к преувеличению тяжести своего состояния. Влечение к наркотику осознанное, часто непреодолимое, как правило, не скрывается пациентами. Нередко больные становятся неуправляемыми, агрессивными.

На абстинентное состояние приходится наибольшее число правонарушений зависимыми от опиоидов, возрастает опасность суицида. Максимальной выраженности абстинентные расстройства при употреблении опиоидов достигают на 2–3-и сутки, а их продолжительность зависит от вида наркотика, длительности заболевания, проводимого лечения. Острые абстинентные расстройства при героиновой зависимости в условиях лечения редко продолжаются более 7–10 дней.

Судорожные синдромы в структуре абстинентного состояния встречаются крайне редко. В отдельных случаях синдром отмены опиоидов осложняется развитием делириозных состояний, которые возникают остро в период отмены наркотика. В клинической картине психозов отсутствуют выраженное психомоторное возбуждение и наплывы галлюцинаций; как правило, не развиваются неврологические нарушения, а развитие делирия не сопровождается видимым ухудшением соматического состояния больного.

Постабстинентный период

В этот период на первый план выступают психопатологические расстройства, служащие клиническим оформлением патологического влечения к наркотику. Постабстинентное состояние характеризуется постепенным восстановлением метаболизма и соматического состояния. [illegible] состояние на этом этапе характеризуется снижением настроения, дисфорией, ощущением психического [illegible] астенией, стойкими нару- [illegible] к наркотику отражается на поведении [illegible] под любым предлогом выписки, де- [illegible] работу в отделении (если они [illegible] поводу у них еще больше снижается настроение, возникают суицидальные тенденции, что требует своевременных терапевтических мероприятий. Влечение к наркотику может принимать непреодолимый характер. В это время крайне высок риск рецидива заболевания. Отличительная черта постабстинентного состояния при героиновой зависимости — преобладание дисфорической депрессии с астенией, апатией, сопровождаемой ипохондрическими и тревожно-фобическими нарушениями. Очень часто отмечается аффективная лабильность с инвертированными суточными колебаниями, когда ухудшение настроения отмечается в вечернее время. Постабстинентное состояние может продолжаться от 2 до 6 нед после исчезновения острой симптоматики.

Психотическое расстройство

Психотическое расстройство не характерно, но в опийном абстинентном синдроме возможно развитие параноида с идеями преследования, шизофреноподобных психозов, глубоких депрессивных состояний

Амнестический синдром

Амнестический синдром не характерен Значительного снижения интеллекта, деменции у больных морфинной наркоманией, героиновой наркоманией обычно не наблюдается, но у больных, употребляющих химически обработанные препараты опия, интеллектуально-мнестические нарушения выражены отчетливо

Наркоманический дефект, формируемый в процессе заболевания, характеризуется резким сужением интересов с их сосредоточением только на добывании и употреблении наркотиков. Преобладают черты психического инфантилизма и слабость самокритики, в поведении — манипулятивные тенденции. Развивается выраженное морально-этическое снижение. Оно проявляется в общем эмоциональном огрубении, лживости, отсутствии чувства стыда, чувства долга. Больные становятся равнодушными к близким людям и даже к своему собственному благополучию. Их не волнует ни потеря работы, семьи, ни забота о собственном здоровье

Одновременно с этим заметнее становятся нарушения в интеллектуальной сфере. Следует отметить, что при развитии психопатоподобных изменений индивидуальные личностные характеристики сглаживаются, нивелируются, и больные становятся все больше похожими друг на друга, т.е. формируется своеобразный дефект — наркоманическая личность. Этот дефект характеризуется эмоциональным огрубением, морально-этическим снижением, снижением энергетического потенциала. У многих больных с зависимостью от опиоидов вышеназванные расстройства обратимы и исчезают при длительном воздержании от наркотиков. Наиболее грубые изменения личности наблюдаются у больных, употребляющих химически обработанные препараты опия.

Резидуальное состояние и психотическое расстройство с отставленным дебютом

Возможно повторение эпизодов параноидного расстройства.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз устанавливают путем сбора анамнеза (истории жизни и заболевания), общего осмотра пациента по системам и органам последовательно, произведения других врачебных манипуляций (измерение артериального давления, пульса, частоты дыхания и др.), клинико-психопатологического обследования.

Дифференциальная диагностика

Необходима дифференциальная диагностика со следующими состояниями и заболеваниями.

- Психические и поведенческие расстройства вследствие употребления других психоактивных веществ.
- Острые респираторные заболевания, грипп.
- Вертеброгенный болевой синдром.
- Острый, хронический панкреатит.
- Язвенные поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)
- Бактериальные и вирусные гастроэнтериты.
- Интоксикация барбитуратами, бензодиазепинами.
- Сепсис.
- Панические атаки.

Психические и поведенческие расстройства вследствие употребления каннабиноидов

Код по МКБ-10 — F12.

Эпидемиология

Каннабис по-прежнему остается самым распространенным незаконным наркотиком в мире. В целом, число тех, кто употреблял каннабис хотя бы раз в течение 2008 г., составило в мире от 129 млн до 191 млн человек, или от 2,9 до 4,3% жителей планеты в возрасте от 15 до 64 лет (UNODC, 2010).

Клинические признаки и симптомы

Острая интоксикация

В зависимости от дозы возникает стимулирующий, седативный или галлюциногенный эффект.

Признаки интоксикации каннабиноидами появляются через несколько минут при курении и в течение 30 мин при приеме внутрь.

Первые признаки интоксикации — сердцебиение и инъецированность склер, вызванная расширением периферических сосудов.

Первое в жизни употребление препаратов конопли нередко не вызывает эйфории, которая появляется, как правило, после 2–3-х проб наркотика. Первые

пробы могут сопровождаться рядом неприятных ощущений: учащенным сердцебиением, головокружением, звоном в ушах, тошнотой и рвотой. Настроение может стать подавленным или тревожным. В отдельных случаях развиваются состояние паники, дезориентация, деперсонализация.

Опьянение каннабиноидами характеризуется появлением приятного ощущения тепла, расслабленности, легкости в теле, медлительностью, бездеятельностью. Повышается чувствительность к внешним стимулам, изменяется восприятие окружающего и времени: цвета кажутся очень яркими и богатыми, музыка — необычно захватывающей, нередко громкой, течение времени — резко замедленным. Эйфория характеризуется дурашливо приподнятым настроением со смешливостью. Нарушение координации и равновесия может приводить к несчастным случаям. Интоксикация препаратами конопли сопровождается сухостью во рту, резким повышением аппетита, жаждой. Симптомы интоксикации наиболее выражены в течение 1–2 ч после приема наркотика. Длительность опьянения зависит от дозы наркотика и способа употребления, как правило, не превышает 6–12 ч.

Объективно для острой интоксикации каннабиноидами характерны тахикардия, гиперемия склер, расширение зрачков, сухость во рту.

Интоксикация каннабиноидами с делирием

Острые токсические психозы возникают при употреблении высоких доз каннабиноидов (т.е. при передозировке). Как правило, к передозировке каннабиноидами приводит употребление наркотика внутрь из-за отсроченного эффекта и невозможности точного дозирования. При повышенной чувствительности к препаратам конопли и в подростковом возрасте интоксикационные психозы вследствие курения могут наблюдаться при первых пробах.

Психотическое состояние характеризуется психомоторным возбуждением, дезориентацией, дереализацией и деперсонализацией, паникой, страхом, наличием зрительных, реже слуховых галлюцинаций, а также бредовых идей преследования. Продолжительность острых психозов, вызванных употреблением каннабиноидов, составляет от нескольких часов до 2 сут. В отдельных случаях передозировка препаратами конопли может приводить к коме.

Употребление с вредными последствиями

Употребление каннабиноидов может сопровождаться следующими вредными последствиями.

- **Соматические расстройства**: хроническое утомление, хроническая тошнота, рвота, головные боли, раздражительность, отек язычка неба, сухой непродуктивный кашель, заложенность носа, хронический бронхит, ослабление глазных реакций, импотенция и бесплодие.
- **Психические расстройства**: панические атаки, суицидальные попытки, депрессия, тревога, ухудшение кратковременной памяти.
- **Социальные последствия**: социальная самоизоляция, прекращение активной деятельности во всех сферах жизни.

Синдром зависимости

Течение зависимости от каннабиноидов прогредиентное, как и вообще при синдроме зависимости. Существуют отличительные особенности: темп развития заболевания часто бывает медленным, соответственно и рост толерантности также достаточно медленный; психические признаки зависимости преобладают над физическими. Осложнения наступают медленнее, чем при других видах зависимости от наркотиков.

Эпизодическое употребление препаратов конопли может быть достаточно длительным. Даже в течение нескольких лет оно может не сопровождаться формированием зависимости.

В подростковом возрасте употребление каннабиноидов практически всегда происходит в компании сверстников, может носить нерегулярный характер. Основная опасность употребления каннабиноидов в подростковом возрасте заключается в переходе к злоупотреблению другими

психоактивными веществами (опиоидами, алкоголем).

При формировании систематического употребления изменяется действие наркотика — нет гиперемии, тахикардии, тревоги.

При ежедневном или почти ежедневном курении препаратов конопли в среднем через 3 мес появляются признаки зависимости. Влечение к наркотику сопровождается вялостью, сонливостью, снижением настроения.

Толерантность при злоупотреблении каннабиноидами нарастает крайне медленно. Признаками ее роста может служить то, что гашиш перестают употреблять вместе с алкоголем, курят уже без примеси табака, в одиночку, употребляют теплое питье для усиления эффекта.

Формирование второй стадии происходит в среднем через 3–5 лет систематического употребления гашиша. Снижается эйфоризирующее действие наркотика, преобладает тонизирующее. Абстинентный синдром имеет отличительные особенности в виде преобладания психопатологических расстройств над физическими нарушениями (*подробнее см. ниже*).

Конечная стадия зависимости от каннабиноидов встречается редко, может наступать через 10 лет и более систематического злоупотребления каннабиноидами. При этом падает толерантность, наркотик оказывает только тонизирующее действие. Абстинентный синдром носит затяжной характер. Часты психозы с шизофреноподобной галлюцинаторно-бредовой симптоматикой как на высоте интоксикации, так и в абстинентном синдроме; наблюдаются изменения в нравственной, интеллектуальной, волевой и аффективных сферах.

При длительном употреблении препаратов конопли, как правило, развивается так называемый амотивационный синдром, который проявляется апатией, пассивностью, снижением уровня побуждений, неспособностью заниматься деятельностью, требующей сосредоточенности и внимания. Снижаются интеллектуальные способности, ослабевает память; психическая и физическая истощаемость становится практически постоянным признаком. Больные становятся вялыми, пассивными, апатичными, замкнутыми, угрюмыми. Характерны неразбериха в мыслях, разочарованность, депрессия и ощущение изолированности; нарушение координации движения. Эти нарушения обусловлены органическими изменениями в головном мозге.

Люди, употребляющие каннабис, могут испытывать кратковременные острые состояния тревоги, иногда сопровождаемые параноидными идеями. Тревожность может быть такой сильной, что достигает выраженности панических реакций. Панические реакции (на сленге потребляющих марихуану — «измена») — наиболее частая форма адверсивных (нежелательных, вредных) реакций на умеренное курение марихуаны.

Синдром отмены

Абстинентный синдром отличается преобладанием психопатологических расстройств над физическими нарушениями. Он характеризуется раздражительностью, ощущением недомогания, усталости, разбитости, выраженной тревогой, потерей аппетита, бессонницей, похуданием, ознобом, тремором, потливостью, сердцебиением. Характерны сенестопатические ощущения в разных частях тела (тяжесть и стеснение в груди, затрудненное дыхание, боли и сжимающие ощущения в области сердца, чувство сжатия и сдавления головы, особенно в темени и висках). На коже и под кожей возникает ощущение жжения, неприятного покалывания, дергания.

Выраженность влечения к наркотику весьма вариабельна, компульсивное влечение встречается редко. Своего пика абстинентные расстройства достигают на 3–5-е сутки, их продолжительность в среднем составляет 7 дней.

Постабстинентный период характеризуется астенией и ипохондрическими расстройствами.

Психотическое расстройство

Выделяют несколько форм психотических состояний:

- гашишные психозы вследствие передозировки каннабиноидов;

- гашишные психозы как осложнение абстинентного синдрома;
- спровоцированные употреблением каннабиноидов дебюты шизофрении

Ниже описаны различия клинических проявлений указанных психозов.

Гашишные психозы при передозировке кратковременны (от нескольких часов до 2–3 сут) и характеризуются делириозным, оneироидным или сумеречным помрачением сознания. Синдром нарушенного сознания при этом является ведущим. При этом наблюдаются разнообразные галлюцинаторные переживания в сочетании с психосенсорными расстройствами. Больной возбужден, многоречив, речь бессвязная, иногда внезапно прекращается. Больной стремится бежать, бывает агрессивен, нелеп; ярко галлюцинирует, переживает преследование, собственную гибель. Возбуждение быстро истощаемо. Аффекты связаны с наркотическим действием гашиша и меняются от состояния ужаса, растерянности до безудержного веселья. Контакт неполный. Выход из этого состояния, как правило, происходит через длительный сон и глубокую астению в течение 2–3 нед.

Абстинентный гашишный психоз наиболее часто сопровождается делириозным синдромом. Нечасто, но могут встречаться сумеречные помрачения сознания и острый галлюцинаторно-параноидный синдром. Длительность абстинентного гашишного психоза обычно не превышает длительности алкогольного абстинентного психоза, редко затягиваясь дольше недели. Картина сходна с алкогольным делирием, но практически не выражены соматоневрологические расстройства: не бывает гиперемии лица, гипергидроза, полиурии, крупноразмашистого и общего тремора, явлений атаксии, специфического запаха, исходящего от больного с алкогольным делирием. Наблюдаются симпатикотонические явления: бледность кожи, блеск глаз, сухость слизистых оболочек дыхательных путей и ротовой полости (характерное проявление этого — хриплый голос). Психоз разрешается литически без критического сна. При выходе из этого состояния признаков абстинентного синдрома не обнаруживается, есть лишь астенические явления и влечение к наркотику. Воспоминания о перенесенном психозе [illegible] фрагментарны, иногда отмечаются провалы памяти на ближайшие события и на время выхода из психоза.

Группа психозов, спровоцированных употреблением каннабиса, включает [illegible] пролонгированные психотические состояния с шизофреноподобной симптоматикой. Структура психозов разнообразна. Могут наблюдаться депрессивно-ипохондрические и маниакальные состояния, галлюцинаторно-параноидные картины с кататоническими проявлениями, деперсонализационные состояния, аментивные и аментивно-сумеречные расстройства сознания, психоорганический синдром. Общий радикал этих психозов — аффективная насыщенность, эмоциональная лабильность и нарушения сознания.

Шизоформные гашишные психозы в отличие от шизофрении, развиваются на фоне выраженной гашишемании. Дифференциальная диагностика может базироваться на благоприятном исходе (они в большинстве случаев заканчиваются выздоровлением), наличии в анамнезе потребления марихуаны и отсутствии ранее психотических расстройств. В случаях развития шизофренического процесса на фоне каннабиноидной интоксикации формируется специфическая негативная симптоматика, а сам психоз ограничивается эндогенными расстройствами в виде аффективно-бредовых, острых параноидных и галлюцинаторно-параноидных синдромов.

Амнестический синдром

Развитие каннабиноидной зависимости на начальных этапах сопровождается формированием неврозоподобных состояний и психопатоподобных расстройств по астеническому, шизоидному или возбудимому типу. После этапа психопатоподобных расстройств (обычно первая и вторая стадия зависимости) у гашишистов на второй-третьей стадии заболевания формируется органическая деменция. Различают эротическую (псевдопаралитическую)

[illegible] сознания, утрата способности к решению [illegible] расстройства мышления, внешне выраженные аффективные [illegible] с большим количеством повторов и перестановок. Однако нарушения поведения могут быть выражены, как при алкогольной в [illegible] зависимости. Больной достаточно адекватно понимает свои [illegible] и способен корригировать свое поведение в зависимости от обстоятельств, хотя иногда делает это с некоторым запаздыванием. Поскольку употребление каннабиноидов не вызывает необратимых изменений в коре головного мозга, все симптомы «гашишного слабоумия» обычно исчезают после нескольких месяцев (или лет) воздержания от употребления препаратов конопли.

Резидуальное состояние и психотическое расстройство с отставленным дебютом

Могут развиваться пролонгированные бредовые психозы, которые характеризуются шизофреноподобной симптоматикой, бредом преследования.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз устанавливают путем сбора анамнеза (истории жизни и заболевания), общего осмотра пациента по системам и органам последовательно, произведения других врачебных манипуляций (измерение артериального давления, пульса, частоты дыхания и др.), клинико-психопатологического обследования (анализ клинической картины острой интоксикации, абстинентного синдрома, течения зависимости и последствий).

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику проводят со следующими заболеваниями и состояниями.

- Психические и поведенческие расстройства вследствие употребления других психоактивных веществ.
- Пароксизмальная тахикардия.
- Панические атаки.
- Эндогенные психозы.
- Органический амнестический синдром, органическое бредовое расстройство, расстройство личности и поведения органического генеза.

Психические и поведенческие расстройства вследствие употребления седативных и снотворных веществ

Код по МКБ-10 — F13.

Эпидемиология

Со времени введения в практику седативно-снотворных препаратов они были одними из наиболее часто назначаемых врачами. Приблизительно 12,5% взрослого населения применяют прописываемый седативно-снотворный препарат периодически в течение года, около 2% населения принимают анксиолитики ежедневно. Применение анксиолитиков в лечебных целях наиболее распространено среди пациентов в возрасте 60–70 лет, причем вдвое больше среди женщин, чем среди мужчин. При этом наиболее высокий уровень немедицинского употребления встречается в возрастной группе 26–35 лет — около 6% всего населения употребляют седативные препараты самостоятельно. Раннее начало употребления седативно-снотворных препаратов может быть предрасполагающим фактором для возникновения в дальнейшем наркотической зависимости.

Согласно перечню наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации (от 30.06.1998), в списки психотропных препаратов, оборот которых ограничен, включены 2 барбитурата — пентобарбитал** и амобарбитал**.

Из небарбитуровых снотворных препаратов в списки наркотических средств включены глутетимид** и метаквалон**. Злоупотребление данными препаратами рассматривают как наркоманию (F13 «Н»). Злоупотребление остальными седативно-снотворными препаратами следует рассматривать как токсикоманию (F13 «Т»).

Клинические признаки

Острая интоксикация

Острая интоксикация барбитуратами

Снотворные средства барбитурового ряда употребляют внутрь и внутривенно. Наркотическое опьянение возникает от двойной или тройной терапевтической дозы. Эйфория при приеме барбитуратов возникает на дозах 0,4–0,5 г. Необходимое условие — установка на достижение эйфории. Наркотический эффект различен в зависимости от формы приема. При приеме внутрь интоксикация барбитуратами напоминает алкогольное опьянение. При парентеральном введении барбитуратов наблюдается четыре фазы их действия. **Первая фаза** возникает сразу же после введения препарата («на игле»), когда наступает мгновенное оглушение, ощущается «мягкий удар» в голове, в глазах темнеет. Могут быть элементарные зрительные галлюцинации: светящиеся точки, круги. К признакам интоксикации также относят расширение зрачков, покраснение верхней части туловища и слизистых оболочек, резкую мышечную слабость. Длительность этой фазы составляет несколько секунд. **Второй фазе** действия барбитуратов свойственно беспричинное веселье, состояние возбуждения, желание двигаться, что-то делать. В то же время движения беспорядочны, опьяневший отвлекаем, легко переходит от одной темы разговора к другой. Настроение у него неустойчивое, веселье быстро сменяется гневом, он может приставать к прохожим, бросаться им в объятия или вступать в конфликт. Появляются грубые неврологические расстройства: расширение зрачков, вялая их реакция на свет, горизонтальный нистагм, диплопия, дизартрия, нарушение координации движений, неустойчивость при ходьбе, снижение сухожильных рефлексов. Отмечаются гиперсаливация, склеры и лицо гиперемированы, язык обложен «грязным» налетом, пульс редкий, артериальное давление снижено, потоотделение повышено, кожа сальная. Вторая фаза опьянения длится 2–3 ч. Затем наступает глубокий сон, во время которого больной бледен, у него сохраняются брадикардия и гипотония. Продолжительность сна в дневное время 3–4 ч (**третья фаза** действия барбитуратов). **Четвертая фаза** опьянения наступает после пробуждения, проявляется вялостью, разбитостью, неспособностью сосредоточиться, головными болями, тошнотой, рвотой, жаждой, тремором. У больных барбитуровой зависимостью возможны острые отравления в результате приема больших доз барбитуратов, порой при замене одного препарата другим. Особенно опасен сочетанный прием барбитуратов с алкоголем. В таких случаях кратковременное возбуждение переходит в глубокий сон, затем возникают сопор и кома. Дыхание становится поверхностным и частым, пульс — нитевидным, кровяное давление снижается, сужаются зрачки, реакция их на свет ослабевает, угнетаются сухожильные рефлексы, исчезает реакция на болевые раздражители. Смерть наступает от остановки дыхания или сердечно-сосудистых нарушений.

Острая интоксикация бензодиазепинами

Острая интоксикация бензодиазепинами, хотя и напоминает таковую при барбитуровом опьянении, но приобретает некоторые особенности в зависимости от разновидности принимаемого препарата. Нитразепам вызывает опьянение, сходное с алкогольным и сопровождаемое выраженной заторможенностью, сонливостью, миорелаксирующим эффектом. При приеме бромдигидрохлорфенилбензодиазепина наблюдается расторможенность, немотивированная двигательная активность. Диазепам вызывает эйфорию; доза препарата для ее достижения обычно в несколько раз превосходит терапевтическую.

Внешне пациенты в интоксикации производят впечатление людей, находящихся в состоянии выраженного алкогольного опьянения.

Общие признаки интоксикации транквилизаторами: оживление, болтливость, дизартричная речь с проявлениями персеверации. Зрачки расширены, реакция на свет вялая. Наблюдаются нистагм, расстройства аккомодации и конвергенции. Кожный покров бледный. Язык обложен белым налетом. Слизистые оболочки сухие. Характерны тахикардия, артериальная гипотензия, частое и поверхностное дыхание. Мышечный тонус (особенно нижних конечностей) резко снижен. Опьянение заканчивается сном или постепенно проходит, сменяясь разбитостью, вялостью, физической слабостью («руки не поднимаются, ноги как ватные»). Беспокоит головная боль, нарушается аппетит.

Клинические проявления острой интоксикации снотворно-седативными препаратами представлены в **табл. 22.3**.

Употребление с вредными последствиями

Характерны соматические и психопатологические последствия. К соматическим последствиям относят пневмонию, отек легких, почечную недостаточность, артериальную гипотензию и волдыри на коже. К психопатологическим — эпизоды возбуждения, постоянную сонливость, склонность к аффективным реакциям.

Синдром зависимости

По механизму формирования зависимости можно выделить две основных группы пациентов. Первая категория включает больных, которым данные препараты были назначены врачом при лечении различных психических расстройств. Риск возникновения зависимости высок, особенно при наличии сопутствующей алкогольной или наркотической зависимости и при назначении данных препаратов более чем на 1 мес.

Ко второй категории относят пациентов с сопутствующим злоупотреблением алкоголем и наркотиками, начавших употреблять седативно-снотворные средства самостоятельно с различными целями: самолечение синдрома отмены, уменьшение тревоги или бессонницы, усиление эффекта наркотиков, синдром отмены кокаина (редко). Приобретенная толерантность к алкоголю или наркотикам оказывается перекрестной к транквилизаторам или снотворным, поэтому больные начинают быстро повышать их дозы, открывая опьяняющий, стимулирующий и эйфоризирующий эффекты седативно-снотворных препаратов.

В результате систематического приема дозы барбитуратов, необходимые для достижения желаемого эффекта, возрастают. Своеобразным рубежом, за которым можно искать признаки зависимости, служит дневной прием снотворного.

Первая стадия длится от 2 до 6 мес систематического приема барбитуратов. Она характеризуется потребностью в увеличении дозы препарата, отсутствием снотворного эффекта от терапевтических доз, нарушениями сна вне его приема. При воздержании от барбитуратов возникает психический дискомфорт, чувство неудовлетворенности, понижение настро-

Таблица 22.3. Клинические проявления острой интоксикации снотворно-седативными препаратами

Психические признаки	Неврологические признаки	Физические признаки
Сонливость Смазанная речь Психомоторная заторможенность, иногда сексуальное возбуждение или агрессивное поведение (обычно сразу после приема препаратов) Суицидальные мысли	Атаксия Дизартрия Нистагм, диплопия, мидриаз Снижение глубоких сухожильных рефлексов	Гипотермия Артериальная гипотензия Брадикардия (может быть компенсаторная тахикардия из-за гипотензии) Угнетение дыхания с риском аспирации Пролежни вследствие длительных бессознательных состояний

...ния, навязчивое желание принять пре-...ат. Появляется потребность в утрен-...м и дневном приеме барбитуратов.

Вторая стадия барбитуровой зависи-...сти длится от 6 мес до 3 лет и более. Обычная суточная доза — 1 г, но возможны дозы и 1,5–2 г барбитуратов. На этом этапе толерантность стабилизируется. Заметно меняется характер опьянения: расторможенность и болтливость выражены не сильно, движения становятся координированными, но возрастает склонность к дисфорическим реакциям. На этом этапе утрачивается количественный контроль над дозой препарата. Лишь в состоянии барбитуровой интоксикации ощущается комфорт, активность и работоспособность.

В связи с рано возникающими тяжелыми осложнениями данного типа зависимости **третья стадия** заболевания у лиц, злоупотребляющих снотворными, наблюдается редко. Ее достигают, как правило, больные, употребляющие снотворные не-барбитуровой группы. В этой стадии наглядны снижение толерантности, утрата способности ощущать эйфорию в интоксикации. Больные начинают комбинировать привычный наркотик с алкоголем и даже нейролептиками; многие переходят на преобладающий прием спиртных напитков. Снотворные принимаются дробными дозами, вызывая лишь некоторую активацию психики и способность двигаться, выполнять простую работу. Примечательно, что умеренная интоксикация делает больного внешне более здоровым, чем он казался, будучи трезвым. Наступившие к этому времени соматоневрологические осложнения хронической интоксикации крайне тяжелы.

По мере прогрессирования болезни появляется медлительность, замкнутость, подавленность, что нередко сменяется вспышками злобы и гнева. Речь становится невнятной, монотонной, манера говорить отличается медлительностью. Внешне больные выглядят утомленными, изможденными. Кожный покров бледный с землистым оттенком, пастозный. При осмотре выявляют множественные неврологические расстройства: ослабление реакции зрачков на свет, мидриаз, стойкий горизонтальный нистагм, снижение поверхностных и глубоких рефлексов, признаки орального автоматизма, тремор рук, нарушения координации. Выявляют также нарушение глотания, ухудшение почерка, вялость мимики, мышечную гипотонию, нарушение тонких движений и походки.

При обследовании обнаруживают артериальную гипотензию, признаки миокардиодистрофии.

Прогрессирующее снижение интеллекта, грубые неврологические расстройства приводят к утрате трудоспособности больного и инвалидизации. Нарастание слабоумия приводит к морально-этическому распаду личности. Высока частота смертельных исходов при злоупотреблении барбитуратами. Причиной смерти служат самоубийства, несчастные случаи в состоянии опьянения, передозировка барбитуратами.

При злоупотреблении бензодиазепинами также формируется дефект личности, напоминающий органический и сопровождаемый выраженными интеллектуально-мнестическими нарушениями. Лицо становится маскообразным, мимика бедная. Нарастает вялость. Резко падает работоспособность. На этом этапе характерны депрессивный фон настроения, попытки самоубийства.

Синдром отмены

Как правило, абстинентный синдром развивается на 1–2-й день после последнего приема, достигает максимума через 1–2-е сут, а длительность его составляет 3–4 нед. Сроки наступления синдрома отмены зависят от периода полувыведения принимаемого лекарственного препарата.

Синдром отмены вследствие употребления барбитуратов

К малым клиническим проявлениям, которые возникают через 12–16 ч после последнего употребления барбитуратов, относят тревожно-тоскливое настроение, ажитацию, страх надвигающейся катастрофы, раздражительность, обидчивость, слезливость. Поверхностный,

[illegible] тревожный сон вначале с кошмарными сновидениями сменяется полной бессонницей. Отмечаются [illegible] артериального давления, мышечные [illegible], слабость, тахикардию, тремор рук, тошноту и рвоту, психомоторное возбуждение.

Большие клинические проявления барбитурового синдрома отмены проявляются судорожными припадками и психозами. Нередко в структуре синдрома отмены встречаются преходящие зрительные, тактильные или слуховые галлюцинации [illegible].

Барбитуровый абстинентный синдром протекает по 4 последовательным фазам. **Для первой фазы** характерны беспокойство, озноб, зевота, бледность кожного покрова, потливость, расширение зрачков, нарушения сна, напряжение и дисфория. К концу первых суток наступает **вторая фаза**, для которой характерны тревога, мышечное напряжение, судороги икроножных мышц, гиперрефлексия, мелкий тремор, тахикардия, подъем артериального давления. **Третья фаза** наступает к началу третьих суток, и к вышеуказанным расстройствам присоединяются боли в желудке, рвота, расстройства со стороны ЖКТ; возможны летучие боли в крупных суставах. **В четвертой фазе** часто возникают большие судорожные припадки, которые могут повторяться на протяжении последующих 3 сут.

Абстинентные барбитуровые психозы возникают на 3–8-е сутки лишения или резкого снижения суточных доз. Чаще всего они представлены делирием, сходным по клиническим проявлениям с алкогольным. В отличие от последнего, отмечается большая выраженность тревоги, напряженности, злобности, больший удельный вес слуховых галлюцинаций, наличие мышечных галлюцинаций; редко встречаются яркие зрительные фантастические галлюцинации. Продолжительность этих психозов от 2–3 сут до 2 нед. Также редки тактильный галлюциноз, галлюцинаторно-бредовые психозы с ступором и паническими реакциями.

Длительность барбитурового синдрома отмены составляет около 4 нед.

Синдром отмены гипноседативных препаратов вследствие их длительного приема в терапевтических дозах имеет свои особенности. Такой синдром отмены возникает редко, если длительность употребления препаратов в терапевтических дозах не превышает 4 мес. При превышении доз признаки синдрома отмены могут манифестировать раньше. Клинические проявления в данном случае аналогичны синдрому отмены при высоких дозах седативно-снотворных препаратов, но не сопровождаются припадками и делириозными расстройствами. Крайне редко в подобном состоянии отмечаются деперсонализация, обострение перцепции, различные иллюзии.

Протрагированный синдром отмены включает тревогу, бессонницу и раздражительность и может длиться несколько недель и даже месяцев.

Синдром отмены бензодиазепинов

Синдром отмены бензодиазепинов развивается через 12–24 ч после последнего употребления. К психопатологическим расстройствам относятся раздражительность, дисфорию, подавленное настроение, значительное усиление тревоги и беспокойства, ажитацию, реже — вялость, повышенную утомляемость, деперсонализацию и выраженные расстройства сна, нередко с кошмарными сновидениями. Соматоневрологические расстройства включают мидриаз, бледность кожного покрова, потливость, тахикардию, артериальную гипотензию, иногда гипертермию, анорексию, тошноту, рвоту, головокружение, головную боль. Нередко наблюдаются мелкоразмашистый тремор пальцев рук, нарушения координации, нарушения речи и зрения. Выражен мелкий горизонтальный нистагм. На 2–3-и сутки после отмены можно наблюдать фибриллярные подергивания мышц лица и конечностей. Отмечаются расстройства восприятия: парестезии, светобоязнь, тактильная и обонятельная гиперчувствительность. Продолжительность синдрома отмены бензодиазепинов составляет до 2–3 нед, а в отдельных случаях — до 6 мес.

К вариантам течения синдрома отмены можно отнести синдром рикошета — обострение симптоматики, которая служила показаниями для приема седативно-снотворных средств при прекращении их использования (например, обострение бессонницы и др.). Синдром рикошета может длиться несколько недель, но со временем затухает.

Симптоматическое обострение не является проявлением синдрома отмены, но прекращение приема приводит к аффективным или тревожным расстройствам, не утихающим со временем.

К осложненной форме синдрома отмены бензодиазепинов относят его судорожную и делириозную формы, сходные с таковыми при злоупотреблении барбитуратами.

Психотическое расстройство

Как правило, при синдроме отмены могут развиваться галлюцинаторно-бредовые психозы с деперсонализацией, дисфорическим аффектом, агорафобией.

Амнестический синдром

Барбитуровая энцефалопатия качественно отличается от алкогольной выраженной брадипсихией и наличием аффективных расстройств в виде депрессий и дисфории, которые в клинике алкогольной зависимости выражены в меньшей степени. Другая качественная особенность — более грубая и диффузная невропатология при злоупотреблении снотворными (в частности барбитуратами) в сравнении с неврологическими нарушениями при алкоголизме. Характерны следующие симптомы: снижение вплоть до выпадения поверхностных рефлексов, снижение глубоких рефлексов, нарушения глубокой чувствительности, признаки пирамидной недостаточности, оральные автоматизмы, мышечная гипотония, неустойчивость в позе Ромберга, шаткость походки, атаксия, мелкий тремор рук, нарушение тонких движений, дизметрия, грубо измененный почерк, дизартрия, постоянный латеральный нистагм, иногда диплопия и страбизм, затруднение аккомодации.

Как следствие энцефалопатии развивается характерная барбитуровая деменция, проявляющаяся замедленностью мыслительных процессов и речи, выраженным интеллектуально-мнестическим снижением. Больные испытывают затруднения при малейшем умственном усилии, их речь крайне бедна, имеют место грубые нарушения памяти, страдают запоминание и воспроизведение недавних событий. Лицо амимично, маскообразно, больные неряшливы, теряют навыки самообслуживания. Чувство юмора полностью отсутствует. Они абсолютно не критичны к своему состоянию и к заболеванию в целом. Состояние вялости и апатии часто сменяется грубыми дисфорическими реакциями со злобностью, агрессивностью. Для депрессии малохарактерны идеи виновности, но всегда присутствует элемент дисфории, постоянный фон настроения — злобно-враждебный. У больных отсутствуют какие-либо нравственно-этические нормы поведения, они эгоистичны, лживы. Нравственная деградация превосходит таковую при всех других формах наркомании. А.Б. Смулевич (1983 г.) сравнивает исходное состояние у этих больных с псевдопаралитическим.

Резидуальное состояние и психотическое расстройство с отставленным дебютом

В отдаленном периоде возникают эпизоды синдрома отмены, параноидные и галлюцинаторные расстройства, депрессии и судорожные припадки.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз устанавливают путем сбора анамнеза (истории жизни и заболевания), общего осмотра пациента по системам и органам последовательно, произведения других врачебных манипуляций (измерение артериального давления, пульса, частоты дыхания и др.), клинико-психопатологического обследования и токсико-химического анализа на выявление препаратов описываемой группы в сыворотке крови.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику следует проводить со следующими заболеваниями и патологическими состояниями:

- Психические и поведенческие расстройства при употреблении других психоактивных веществ (алкоголизм, синдром зависимости от стимуляторов, кокаина).
- Тревожные расстройства.
- Болезни мозжечка.
- Дегенеративные заболевания ЦНС.
- Алкогольный делирий.
- Расстройства настроения.
- Феохромоцитома.
- Шизофрения.
- Судорожные расстройства.
- Тиреотоксикоз.
- Отравление антихолинергическими или симпатомиметическими веществами.
- Гипертиреоидизм.

Психические и поведенческие расстройства вследствие употребления кокаина[1]

Код по МКБ-10 — F14.

Эпидемиология

Согласно оценкам UNODC, в 2008 г. распространенность потребления кокаина в мире среди взрослого населения составила от 0,3 до 0,4%, т.е. хотя бы раз в течение предшествующего года кокаин употребили от 15 до 19 млн человек.

До недавнего времени кокаин в России относился к числу редких наркотиков, что было вызвано, по-видимому, экономическими причинами. Причиной низких показателей распространенности зависимости от кокаина также могла быть его скрытность от наркологической службы ввиду отсутствия ярко выраженных физических признаков синдрома отмены. Однако участившиеся клинические случаи зависимости от кокаина или совместного употребления кокаина с другими наркотиками в последние годы позволяют предположить его растущее распространение.

Клинические признаки и симптомы

Острая интоксикация

Эффект кокаина проявляется практически немедленно после его однократного приема и прекращается в течение нескольких минут или часов, что зависит от способа его введения. При интраназальном способе употребления эйфория наступает через 5–10 мин и достигает своего пика в пределах 30 мин. Затем в течение приблизительно 30 мин эффекты постепенно исчезают. В случаях курения «крэка» и при внутривенном введении кокаина признаки интоксикации появляются уже через несколько секунд и достигают своего пика в течение 5 мин.

В небольших количествах (до 100 мг) кокаин обычно вызывает эйфорию, прилив энергии, разговорчивость, повышение зрительной, звуковой и тактильной чувствительности. Наблюдается подъем настроения, ощущение своих повышенных возможностей, расторможенность, многоречивость, гиперактивность, сексуальное возбуждение. Длительность эйфории непосредственно связана со способом употребления наркотического вещества. Соматические и неврологические признаки острой кокаиновой интоксикации включают сухость во рту, потливость, тремор, расширение зрачков, головные боли, учащенные позывы к мочеиспусканию, тахикардию, сужение кровеносных сосудов и артериальную гипертензию, озноб, повышение рефлексов, миоклонические подергивания, повышение температуры тела, бессонницу, отсутствие аппетита, тошноту, рвоту, диарею, сердечные аритмии.

[1] Написано совместно с С.О. Мохначевым (канд. мед. наук, руководитель отделения клинических исследований наркоманий ФГБУ «Национальный научный центр наркологии» Минздрава РФ).

При более выраженном кокаиновом опьянении состояние можно расценивать как маниакальноподобное: отмечается нарушение критики, грандиозность планов, импульсивность, «швыряние» денег, сексуальная расторможенность, резкая переоценка собственной личности и своих возможностей, автоматически повторяемые действия, нередко выраженное психомоторное возбуждение. В таких состояниях больные могут совершать различные криминальные действия, получить физические травмы в связи с несчастными случаями и др.

При употреблении слишком больших доз или при чересчур длительном эпизоде эйфория может сочетаться с тревогой и раздражительностью, а также со страхом неминуемой смерти. Это состояние напоминает панические реакции. У таких лиц могут отмечаться тремор, головокружение, мышечные подергивания, идеи отношения или, при повторении приема, токсические реакции, схожие с передозировкой амфетаминов. Известны редкие случаи внезапной смерти при первой пробе кокаина или сразу после нее. Смерть в результате употребления кокаина наступает в результате сердечной или дыхательной недостаточности, а также нарушения терморегуляции.

В период «кокаиновых эпизодов» повторное интраназальное употребление кокаина происходит в среднем с 30-минутными интервалами (соответствующими времени достижения пикового эффекта). Это сопровождается частыми изменениями настроения, когда эффект предыдущей дозы «стирается», «уходит» и появляется положительный эффект от новой дозы. Для достижения прежнего пикового эффекта приходится вводить прогрессивно увеличивающиеся дозы. Как правило, это наблюдается в большинстве случаев хронического злоупотребления, кроме начальной стадии заболевания.

За исключением тех случаев, когда наркотический эпизод исключительно короткий или доза кокаина очень низкая, настроение после периода эйфории обычно не возвращается к норме, а сменяется второй фазой кокаиновой интоксикации — посткокаиновой дисфорией. Эйфория сменяется тревогой, раздражительностью, раздражительностью, апатией, депрессивным аффектом. Этот дисфорический статус обычно ведет к повторному введению, т.е. к продолжению эпизода. По-настоящему данный статус развертывается, когда пациент вынужден прекратить употребление кокаина в связи с отсутствием источников его получения или денег, или когда возникает состояние очень выраженной острой толерантности, при котором даже прием высоких доз оказывает незначительный [illegible] эффект. Обычно продолжительность кокаиновых эпизодов не превышает 12 ч, но известны случаи длительностью до 7 дней.

Для кокаиновой интоксикации типично наличие двух полярно противоположных аффективных состояний: эйфории и дисфории. В период непрерывной кокаиновой интоксикации (кокаинового «запоя») эйфория чередуется с дисфорией до тех пор, пока развивающаяся толерантность не достигает максимальных значений, после чего может отмечаться полная утрата эйфоризирующего действия кокаина и наступает стойкое депрессивно-дисфорическое состояние. Это состояние сменяется сомноленцией, сном и разрешается через остаточные симптомы депрессии и астении. В целом весь этот наркотический эпизод можно расценить как интоксикационный период или дополнительно выделить этап выхода из эпизода через посткокаиновую дисфорию и обозначить его как постинтоксикационный.

Основные признаки «спада» — депрессия, желание отдохнуть и стремление избежать состояния тревоги и гиперстимуляции. Это состояние часто заставляет кокаиновых наркоманов самостоятельно принимать анксиолитики, различные седативно-гипнотические средства, опиаты и алкоголь для того, чтобы заснуть. Это часто служит причиной дополнительной зависимости от одного их этих препаратов. В случае, если больные не принимают указанные средства и не засыпают фармакологически вызванным сном, у них все равно наблюдается сомноленцтное состояние, которое сочетается с резко повышенным (волчьим) аппетитом (он проявляется в течение коротких периодов пробуждения, а также после продолжительного сна)

Продолжительность сомнолентного статуса тесно коррелирует с длительностью и тяжестью предшествующего наркотического эпизода. Так, вслед за недельным эпизодом больной может спать в течение нескольких дней. После окончательного пробуждения настроение обычно значительно улучшается, хотя некоторая дисфория может оставаться, особенно в тяжелых случаях кокаиновой наркомании.

Состояние посткокаиновой дисфорической депрессии отличается сравнительно короткой продолжительностью. Оно может сопровождаться суицидальными мыслями, которые ослабевают или исчезают после окончания данного периода. Суицидальные мысли и попытки возникают и у больных, не имеющих в анамнезе депрессивных расстройств и подобных идей.

Психопатологические проявления острой кокаиновой интоксикации в динамике представлены в **табл. 22.4**.

Соматовегетативные и неврологические проявления кокаиновой интоксикации представлены в **табл. 22.5**.

Употребление с вредными последствиями

Соматические нарушения включают боли за грудиной, инфаркт миокарда, внезапную смерть, гипертермию, пневмоторакс, отек легких, кератит, язвенный гингивит, изменение обоняния.

Психические нарушения включают депрессию, склонность к самоубийству, судороги.

Синдром зависимости

Особенности синдрома зависимости от кокаина — быстрое формирование психического ее компонента, нерезко выраженные проявления физической зависимости, а также преобладание периодической формы употребления наркотика

Таблица 22.4. Психопатологические проявления острой кокаиновой интоксикации в динамике

Дозы и длительность	I фаза	II фаза
Малые дозы (до 10 мг), малая длительность	Эйфория (ощущение повышенных возможностей, расторможенность), гиперактивность, ускорение ассоциативных процессов, болтливость, бессонница	Слабые астенические проявления
Большие дозы или длительный прием (кокаиновый «запой»)	Гипомания (нарушения суждений с резкой переоценкой своих возможностей и грандиозностью планов, импульсивность, безответственность, гиперсексуальность, компульсивные повторяющиеся действия, выраженное психомоторное возбуждение)	Депрессивно-дисфорическое состояние, сменяющееся сомнолентностью, а далее — астенией
Очень большие дозы или длительный прием (кокаиновый «запой»)	Тревога, страх смерти, панические атаки	Депрессивно-дисфорическое состояние, переходящее в кокаиновый психоз

Таблица 22.5. Соматовегетативные и неврологические проявления кокаиновой интоксикации

Соматические нарушения	Неврологические нарушения	Вегетативные нарушения
Тахикардия Артериальная гипертензия Аритмия Боли в груди Тошнота, рвота Отсутствие аппетита Острый бронхоспазм при курении «крэка»	Мидриаз Мышечные подергивания Повышенные сухожильные рефлексы	Повышение температуры тела Потливость Похолодание кожного покрова

Эпизодический прием кокаина короткий, систематическое употребление формируется через 2–6 приемов. Систематическим приемом считается употребление кокаина от 2 до 3 дней в неделю с перерывами по 4–5 дней. При доступности наркотика наблюдается быстрое учащение приема наркотика в течение дня до 2–3 раз и более, т.е. происходит стремительный рост толерантности. Разовая толерантность увеличивается в 2–3 раза от начальной, на прием уходит целая «дорожка» длиной и шириной со «спичку», что приблизительно составляет 16–20 мг. На начальных стадиях зависимости сохраняется стимулирующее действие кокаина. Средняя длительность интоксикации — до 4–5 ч, однако она индивидуальна для каждого пациента. В течение 3–5 дней после интоксикации сохраняются энергичность, общительность, самоуверенность, что привлекательно, особенно для лиц подросткового возраста, и может служить мотивом к продолжению употребления.

Абстинентный синдром проявляется выраженным влечением к наркотику, дисфорической депрессией, расстройствами сна и знаменует становление второй стадии зависимости. При сформировавшемся патологическом влечении прием кокаина учащается до 4–5 раз в неделю, со светлыми промежутками 2–3 дня. Некоторые переходят на внутривенные инъекции кокаина, но большинство пациентов продолжают интраназальное употребление. В течение второй стадии толерантность может возрастать — разовая доза доходит до 80 мг, суточная — до 300–400 мг. Ритм приема учащается до 3–5 раз в день. Продолжительность опьянения сокращается до 3–4 ч. Наблюдается качественное изменение картины опьянения: стимулирующий эффект исчезает, начинает преобладать тонизирующее действие с улучшением настроения и ясностью и четкостью мыслей в интоксикации, но психомоторное возбуждение отсутствует.

Через 2–3 года употребления тонизирующий эффект начинает уменьшаться, нарастает выраженность влечения, что влечет за собой повышение толерантности с сокращением светлых промежутков и учащением приемов наркотика в течение дня. В интоксикации начинают преобладать внутреннее возбуждение, взбудораженность, симптоматика тревоги, раздражение, злость. Наблюдается нарастание психопатологической симптоматики: мысли путаются, «прыгают», появляется забывчивость (пациенты могут повторять одно и то же, браться сразу за несколько дел, бесконечно звонить по телефону и задавать одни и те же вопросы). Развивается психоорганический синдром. Критика у больных отсутствует. На этой стадии заболевания могут развиваться кокаиновые психозы. Чаще всего это кокаиновый делирий.

Из соматических осложнений чаще наблюдается поражение дыхательных путей. Поскольку кокаин вдыхают через нос, он, попадая в глотку и легкие, вызывает ульцерацию слизистой оболочки рта, зева, носа. При больших сроках заболевания развиваются атрофический фарингит, ринит, носовые кровотечения и перфорация носовой перегородки. У пациентов часто возникают простудные заболевания в течение всего года, хронические бронхиты, при больших сроках заболевания — ателектазы, тяжелые пневмонии со смертельным исходом. Системное поражение всего организма наглядно представлено внешним видом пациентов. Несмотря на их молодой возраст, они выглядят старше за счет общего истощения и неюношеского выражения лица. Они худы, бледны, на коже видны расчесы, шрамы, васкулиты, гнойничковые поражения. Выражен умеренный экзофтальм, повышен блеск глаз как в интоксикации, так и вне ее.

Поражения сердечно-сосудистой системы характеризуются кардиоваскулярными расстройствами: развивается токсическая миокардиодистрофия с частыми болями в области сердца тупого, давящего характера и нарушениями сердечного ритма. При длительной ингаляции кокаина описаны септический эндокардит, инфаркт миокарда. Хроническое токсическое поражение сосудов может привести к расслоению аорты и образованию

аневризмы, разрывы которой случаются при передозировке кокаина или героина.

Хроническая интоксикация кокаином приводит к анорексии, снижению массы тела, гастриту, неспецифическим гепатитам. Вне интоксикации часто отмечаются боли в животе, запоры, сменяющиеся диареей.

В мочевыделительной системе при хроническом приеме кокаина развиваются гломерулонефрит, почечная недостаточность. При остром отравлении кокаином может возникнуть инфаркт почки, острый тубулярный некроз. У кокаинистов отмечаются приапизм, парафимоз, ослабление потенции.

Синдром отмены

Абстинентный синдром возникает после прекращения длительного интенсивного потребления наркотика или резкого уменьшения его количества. Клиническая картина синдрома отмены проявляется преимущественно психопатологическими расстройствами. Синдром отмены возникает через 24 ч после последнего употребления наркотика, максимальной выраженности расстройства достигают на 3–4-е сутки. Острые проявления исчезают в течение 10–14 дней, в тяжелых случаях проявления сохраняются до 1 мес.

Существование явлений постинтоксикационной дисфории свыше 24 ч уже можно рассматривать как абстинентный синдром, который характеризуется прежде всего депрессивно-дисфорическими расстройствами в сочетании с бессонницей или сонливостью, повышением аппетита, психомоторным возбуждением и, реже, заторможенностью. На фоне синдрома отмены могут вспыхивать отдельные идеи отношения и преследования, появляться суицидальные мысли. Резко выражено компульсивное влечение к наркотику.

Вслед за этим периодом начинается период хронической дисфории и ангедонии. Больные отчетливо ощущают неполноценность собственного существования, безысходность, испытывают чувство внутренней пустоты, безрадостность и др. При этом влечение к наркотику имеет отчетливое психопатологическое оформление в виде

[illegible]

Эпизоды выраженного влечения обычно продолжаются в течение нескольких часов, могут возникать спустя годы после последнего употребления кокаина и быть спонтанными или ситуационно обусловленными, а также спровоцированными употреблением других стимуляторов или алкоголя.

Передозировка кокаина

При употреблении высоких доз кокаина, особенно внутривенно, могут развиваться психотические расстройства. Начинаясь обычно с острого приступа бреда преследования, кокаиновый делирий (F14.4) сопровождается тактильными, слуховыми, реже зрительными галлюцинациями, а также повышенной агрессивностью, особенно по отношению к предметам (стекла, зеркала). Характерная особенность кокаинового делирия — сохраненная ориентировка в собственной личности при дезориентировке в месте и времени. Такие пациенты ведут себя нелепо, нередко стремятся полностью снять с себя одежду, убегают и прячутся от окружающих. Кокаиновый психоз обычно носит транзиторный обратимый характер и исчезает вместе с окончанием эпизода, часто вслед за ночным сном. Иногда, однако, могут наблюдаться психотические эпизоды, длящиеся несколько дней и более. Делирий — [illegible] из самых серьезных психических осложнений кокаиновой зависимости. В случае возникновения кокаинового делирия высока вероятность внезапной смерти

Психотическое расстройство

Существует 3 разновидности кокаиновых психозов.

- **Делирий** с преобладанием эйфории, зрительных галлюцинаций приятного содержания и идеями величия.
- **Параноид** с преобладанием угрожающих зрительных и слуховых галлюцинаций, плохим физическим самочувствием, обильными тактильными обманами чувств. Кокаиновый параноид чаще развивается у больных, перенесших делириозное состояние. После периода с бессонницей, тревогой появляется повышенная суетливость, чрезмерная общительность. Развивающиеся бредовые идеи величия, преследования или изобретательства могут сочетаться между собой. Становление бреда сопровождается слуховыми и зрительными галлюцинациями.
- **Овейроид** с киноподобными зрительными галлюцинациями при равнодушном, несколько боязливом настроении, двигательной заторможенности, пассивности, стремлении к уединению.

Амнестический синдром

При кокаиновой зависимости описан особый вид психоза — «кокаиновый паралич», по своей структуре напоминающий прогрессирующий паралич больных сифилисом. Для этого состояния характерен пышный бред величия, повышенное настроение, суетливость на фоне выраженного слабоумия. Возможно возникновение кокаиновой эпилепсии

Резидуальное состояние и психотическое расстройство с отставленным дебютом

В резидуальном периоде наблюдают тики, эхолалию, атаксию, навязчивые и компульсивные расстройства, отставленные психозы с депрессиями, бредом, шизофреноподобные состояния.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз устанавливают путем сбора анамнеза (истории жизни и заболевания), общего осмотра пациента по системам и органам последовательно, произведения других врачебных манипуляций (измерение артериального давления, пульса, частоты дыхания и др.), клинико-психопатологического обследования.

Наиболее важный диагностический критерий — описание клинической картины интоксикации, абстинентного синдрома и вытекающих из этого последствий: перфорации носовой перегородки, повышенного отделяемого из носа, кокаиновых следов на месте инъекций (оранжево-розовые кровоподтеки), «крэковой руки» с гиперкератозными и ожоговыми изменениями.

Дифференциальная диагностика

Необходима дифференциальная диагностика со следующими заболеваниями и состояниями.

- Психические расстройства и расстройства поведения, связанные с употреблением амфетаминов.
- Психические расстройства и расстройства поведения, связанные с употреблением галлюциногенов.
- Биполярное аффективное расстройство.
- Делирий.
- Бредовые расстройства.
- Панические расстройства.
- Шизоаффективные расстройства.
- Шизофрения.
- Расстройства сна.

Психические и поведенческие расстройства вследствие употребления стимуляторов, включая кофеин

Код по МКБ-10 — F15.

Эпидемиология

К группе психостимуляторов относят кокаин (синдром зависимости от которого

...ности». При этом на-
...ются деперсонализационные рас-
...ства: появляется чувство потери соб-
...ного веса, ощущение, что тело стано-
...вится необычно легким, невесомым. При вы-
...раженности первитина деперсонализационных
...расстройства в первой фазе интоксика-
...ции выражены в значительно большей сте-
...пени. Сразу же после введения наркоти-
...ка «на игле» возникает ощущение несколь-
...ких волн, следующих друг за другом.
...Эти волны характеризуются больными,
...как «поднимающие», «спиралевидные».
...Одновременно ощущается приятный «за-
...пах свежести» (запах фиалок или зе-
...лок). Чувство особой легкости тела до-
...стигает крайней степени выраженности,
...появляется ощущение потери своего фи-
...зического «я», «растворения вовне, в окру-
...жающем пространстве». Любое резкое
...изменение положения тела приводит к по-
...явлению новой «волны». Первая фаза ин-
...токсикации амфетаминами длится обычно
...не более 5–10 мин, но в случае употребле-
...ния первитина ее продолжительность мо-
...жет быть значительно дольше — 1–2 ч.

Собственно эйфория при приеме ам-
фетаминов характеризуется преобладанием положительных эмоций: подъемом настроения, благодушием, уверенностью в себе и своих силах в сочетании с ощущением физической бодрости, ясности мышления, ускорением ассоциативных процессов, стремлением к деятельности, нередко с болтливостью и излишней суетливостью. Отмечается прилив сил, энергии, кажется, что все преграды преодолимы, наблюдается ускоренная смена ассоциаций. Это состояние напоминает маниакальное. Повышенная разговорчивость сопровождается наплывом мыслей, неустойчивостью внимания. Помимо ускоренного темпа мышления можно обнаружить склонность к абстрактным рассуждениям, обдумыванию философских вопросов, размышлениям о добре и зле. Доставляют удовольствие правильно построенные фразы, точные формулировки, четкость и ясность изложения мыслей. Неустойчивость внимания, характерная для второй фазы интоксикации, проявляется в часто-

...ва группы ... (прежде
...МДМА и его аналоги) в течение
...ощего года во всем мире упо-
...от 10,5 до 25,8 млн человек.

Клинические признаки и симптомы

Острая интоксикация

Амфетамины принимают внутривенно, внутрь, путем курения и интраназально. Симптомы интоксикации при внутривенном приеме и вдыхании наступают уже через несколько минут, при приеме внутрь — как правило, в течение часа. Длительность состояния интоксикации амфетаминами после разового употребления обычно не превышает 3–6 ч.

При внутривенном введении, аналогично опиоидам и кокаину, отмечаются фазы: «приход» и собственно эйфория. Первая фаза при внутривенном употреблении включает ощущение поднимающейся вверх от рук и ног расслабляющей волны. Преобладание положительных эмоций в этот период достигает максимальной степени выраженности. Характеризуя свое состояние, больные описывают его как «ошеломление», «восторг»,

смене тем беседы, недослушивании ответа на заданный вопрос и др.

Наблюдается двигательное беспокойство, суетливость: пациенты не могут усидеть на одном месте, постоянно меняют положение своего тела, совершают много лишних, неоправданных, стереотипных движений. При интоксикации амфетаминами, особенно на начальных этапах, нередко отмечается сексуальное возбуждение. Стремление к деятельности может реализовываться в обыденных действиях: уборка квартиры, стирка белья, ремонт бытовой техники, который заканчивается на стадии разборки и др. При употреблении первитина может отмечаться состояние «творческого озарения», но объективно вся деятельность в период интоксикации носит непродуктивный, однообразный, псевдотворческий характер. Картины бросаются недописанными, стихи и проза незаконченными, детали для будущих «замечательных» изобретений накапливаются бесполезным хламом, разобранные телефоны не собираются и т. д.

Нередко наблюдаются бредоподобные расстройства, напоминающие идеи особого могущества: больным кажется, что они могут предугадать различные события, телефонные звонки, приход приятелей, их последующие действия, что они все знают о каждом человеке, могут прочитать мысли, угадать желания. Повышенный психический тонус может сочетаться с взбудораженностью, тревожностью, настороженностью, подозрительностью. Это состояние имеет сходство с гипоманиакальным или смешанным состоянием, наблюдаемым при шизоаффективных психозах.

При интоксикации амфетаминами исчезает аппетит, отмечаются тахикардия, мидриаз, артериальная гипертензия, потливость или озноб, тошнота и рвота, сухость во рту, бессонница. Реже встречаются синусовая аритмия, экстрасистолия, гипертермические реакции. Наблюдаются также статическая атаксия, промахивание и элементы гиперметрии при выполнении координаторных проб, интенционный тремор.

При приеме «экстази» имеет двухэтапное [illegible]. Вначале возникает ощущение всеобщего братства, единения [illegible] ной близости», любви к людям [illegible] блаженства, счастья, восторга. Продолжается этот период 20–30 мин. Затем наступает истинно стимулирующий эффект: жажда деятельности, желание танцевать, двигаться. Под действием препарата изменяется восприятие: все становится ярким и интенсивным. Цвета [illegible] богаче, контуры — резче, музыка — более эмоциональной, глубокой. Обостряются обонятельные и вкусовые ощущения. Наблюдаются визуализация представлений, сексуальное возбуждение. «Мозг затуманен», мысли текут непрерывно, их невозможно остановить. Увеличивается частота сердечных сокращений, повышается артериальное давление. Длительность интоксикации при разовом употреблении «экстази» составляет 3–6 ч.

Постинтоксикационное состояние после прекращения действия стимулятора характеризуется сниженным фоном настроения с дисфорией, резко выраженной слабостью, вялостью, разбитостью, головными болями, иногда тревогой, неутолимым голодом, сонливостью. После продолжительного сна состояние больных нормализуется.

Интоксикация психостимуляторами с делирием (F15.03; F15.04)

При употреблении амфетаминов в больших дозах и после многодневного употребления наркотиков нередко развиваются психотические расстройства в виде паранойи, тревоги, персекуторного бреда, зрительных и слуховых галлюцинаций, тактильных галлюцинаций в форме ощущения ползания «мурашек», возбуждения с агрессивностью, суицидальных тенденций. Психотические эпизоды могут сопровождаться особыми экстатическими состояниями с изменением течения времени и деперсонализацией. Острая интоксикация амфетаминами в высоких дозах сопровождается рядом соматоневрологических нарушений: возможны мышечные подергивания, стереотипные движения губ и языка. При употреблении «экстази» на высоте интоксикации могут наблюдаться зрительные галлюцинации

Употребление с вредными последствиями

Соматические нарушения включают сердцебиение, боли в сердце, как при стенокардии, [illegible] расширение бронхов, анорексию, тошноту, диарею, металлический привкус во рту, диуретический эффект, болезненность в груди.

Психопатологические нарушения представлены нарколепсией, стереотипиями, тревогой, астенией.

Синдром зависимости

Психостимуляторы употребляют [illegible] Большие дозы вызывают [illegible] затем наступает [illegible] Количество употребляемых наркотиков [illegible] Наблюдаются [illegible] Наиболее [illegible] чувствительны к наркотику.

Длительное [illegible] приводит к [illegible] больше чем [illegible] седативно-снотворных препаратов [illegible] к приему алкоголя.

Фаза «[illegible]» длится 3–4 дня. В ней преобладают [illegible] повышенная агрессивность, [illegible]

Синдром отмены

Синдром отмены возникает [illegible] 12–24 ч после последнего употребления амфетаминов, максимальной выраженности расстройства достигают за 2–4 дня. Абстинентный синдром характеризуется усталостью, ощущением разбитости, заторможенностью, нарушением сна (бессонницей или сонливостью), кошмарными сновидениями. Нередко отмечается раздражительность, [illegible] эмоциональные реакции на [illegible] и другие стрессы. Выражение [illegible] или астенодепрессивное [illegible] может сопровождаться идеями [illegible] внушения и суицидальными попытками. Возможны отдельные идеи отношения, преследования. Острые проявления [illegible] 1–2 дня, в тяжелых случаях [illegible] до 1 мес. При [illegible]

Постабстинентный период (F15.22)

Абстинентное состояние сменяется нарастающей дисфорией с повышенной агрессивностью, неуправляемостью. Патологическое влечение к наркотику отличается крайней интенсивностью и аффективной насыщенностью.

Психотическое расстройство

Амфетаминовый психоз сходен с острым маниакальным эпизодом с наплывом ярких зрительных, обонятельных и тактильных галлюцинаций и усилением воображения. Встречаются параноидные психозы с бредом преследования и депрессивными эпизодами.

Амнестический синдром

Хроническое употребление амфетаминов приводит к стойким и значительным изменениям в головном мозге, что ведет к нарушениям координации, снижению памяти и других когнитивных функций.

Наиболее тяжелые неврологические осложнения возникают при внутривенном употреблении фенилпропаноламина**. У больных появляются общая скованность, нарушения координации, дизартричная маломодулированная речь, вегетативная лабильность. Возможно развитие токсической полинейропатии с явлениями нижнего парапареза, более выраженного в дистальных отделах, экстрапирамидных расстройств, паркинсоноподобного синдрома, внутричерепной гипертензии, тяжелой энцефалопатии и психоорганического синдрома. Характерен внешний вид больных: лицо маскообразное, амимичное, с трудом открывается рот, повышены слюно- и слезоотделение. В процессе терапии вышеназванные неврологические осложнения обратимы частично.

У злоупотребляющих амфетаминами наблюдается значительное социальное и профессиональное снижение, быстро развиваются изменения личности, которые проявляются психопатоподобными расстройствами, выраженным морально-этическим снижением, эмоциональным огрубением. Быстро нарастают явления социальной деградации: больные оставляют работу, не учатся, круг интересов ограничивается наркотизацией, круг общения — наркоманами. Постепенно нарастает интеллектуально-мнестическое снижение. При увеличении длительности периода систематического употребления психостимуляторов наблюдается углубление когнитивных расстройств (в ряде случаев до степени деменции) при одновременном формировании эмоционально-волевых расстройств различного типа.

При употреблении амфетаминов, как и кокаина, резко возрастает вероятность совершения насильственных преступлений, связанных с повышенной агрессивностью в состоянии интоксикации.

Резидуальное состояние и психотическое расстройство с отставленным дебютом

Возможно развитие повторных амфетаминовых психозов на фоне тревоги.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз устанавливается путем сбора анамнеза (истории жизни и заболевания), общего осмотра пациента по системам и органам последовательно, произведения других врачебных манипуляций (измерение артериального давления, пульса, частоты дыхания и др.), клинико-психопатологического обследования.

Помимо клинической интоксикации, абстинентного синдрома о сформированной зависимости от стимуляторов могут свидетельствовать следующие признаки: снижение массы тела, истощение, анорексия, бруксизм, сексуальные дисфункции, нарушения сна, расчесы на коже, интеллектуально-мнестическое снижение, грубые неврологические поражения

Дифференциальная диагностика

Необходимо проводить дифференциальную диагностику со следующими за-

болеваниями и патологи[illegible]
ниями.

- Психические расстройства и расстройства поведения, связанные с употреблением кокаина, галлюциногенов.
- Синдром отмены алкоголя, бензодиазепинов, барбитуратов.
- Передозировка кофеина.
- Делирий, в том числе холинолитический.
- Панические расстройства.
- Шизофрения.
- Гипертиреоидизм.
- Острая порфирия.
- Аффективное, шизоаффективное расстройство.

Психические и поведенческие расстройства вследствие употребления галлюциногенов[1]

Код по МКБ-10 — F16.

К галлюциногенам относят психоактивные вещества, основное свойство которых заключается в способности вызывать галлюцинации и иллюзии, из-за чего они становятся предметом злоупотребления. При их употреблении усиливается чувственное восприятие, «расширяется сознание», больные испытывают яркие переживания мистического, трансцендентного характера, нередко сопровождаемые потерей чувства реальности и дезориентировкой.

Эпидемиология

Распространенность зависимости от галлюциногенов невелика. Развивается она вследствие психоделического движения в современной культуре. Психологическая привлекательность употребления галлюциногенов заключается в том, что в состоянии интоксикации у человека обостряется восприятие внешнего мира, возникают необычные, ранее не испытанные чувства, оживляются воспоминания далекого прошлого, нередко происходит отреагирование прежних психических травм.

Классификация

Известно более 100 естественных и синтетических галлюциногенных препаратов. К галлюциногенам растительного происхождения относят алкалоиды спорыньи, псилоцибин, мескалин, сальвинорин. Диэтиламид лизергиновой кислоты (ЛСД, LSD) в настоящее время имеет преимущественно синтетическое происхождение, полностью синтетическими являются кетамин, фенциклидин (PCP), метоксипроизводные амфетаминов, «экстази». По химической структуре галлюциногены можно разделить на лизергамиды (алкалоиды спорыньи, в том числе ЛСД), индолалкиламины (псилоцибин, псилоцин), фенилэтиламины (мескалин, метамфетамины, МДМА), производные пиперидина (кетамин, фенциклидин), препараты холинолитического действия (тригексифенидил, циклопентолат). Кетамин и фенциклидины относятся к группе диссоциативных анестетиков, вызывающих, помимо аналгезии, обратимые изменения уровня сознания. МДМА («экстази») обладает выраженным стимулирующим действием, вследствие чего скорее относится к группе психостимуляторов, но также имеет мескалиноподобный галлюциногенный эффект. Галлюцинации могут наблюдаться и при употреблении некоторых других препаратов (каннабиноидов, метамфетаминов), но их галлюцинаторный эффект не является основной причиной злоупотребления и, как правило, развивается при употреблении высоких доз наркотиков.

Для клинической практики более удобно разделение галлюциногенов на группы по особенностям интоксикации (табл. 22.6)

[1] Написано совместно с С.О. Мохначевым (канд. мед. наук, руководитель отделения клинических исследований наркоманий ФГБУ «Национальный научный центр наркологии» Минздрава РФ).

Клинические признаки и симптомы

Острая интоксикация

Наиболее широкое распространение в отношении формирования зависимости получили 2 группы галлюциногенов — серотонинергические и антихолинергические галлюциногены (**табл. 22.7**, **табл. 22.8**). Употребление диссоциативных анестетиков в немедицинских целях в настоящее время встречается редко (**табл. 22.9**).

Употребление с вредными последствиями

Соматические изменения включают тахикардию, артериальную гипертензию, мидриаз, потливость, повышение температуры тела, тошноту, головокружение.

Социальные нарушения связаны с психотической симптоматикой.

Синдром зависимости

Формирование синдрома зависимости несколько отличается от других видов зависимости. Психическая зависимость может сформироваться быстрее (антихолинергические препараты, диссоциативные анестетики), а может развиваться достаточно длительно (ЛСД), при употреблении некоторых растительных серотонинергических галлюциногенов (псилоцибин, мескалин) формирование синдрома зависимости не описано.

Патологическое влечение к некоторым галлюциногенам (ЛСД, фенциклидин) формируется иногда уже после нескольких инъекций, однако возможно эпизодическое введение наркотиков в течение года и более

Таблица 22.6. Классификация галлюциногенов

Группа	Особенности действия	Представители
Серотонинергические галлюциногены	Изменения в сознании и ярко выраженные визуальные галлюцинации. При приеме в больших дозах могут вызвать психоз, сопровождаемый маниакальным поведением	ЛСД, мескалин, псилоцибин, сальвинорин
Метиловые амфетамины	Слабые изменения сознания, не влияет на сенсорные ощущения, характерно выраженное психомоторное возбуждение	МДА, МДМА («экстази»), амфетамины
Антихолинергические галлюциногены	Способны погружать в глубокий транс и влиять на память. После выхода из транса человек практически ничего не помнит	Скополамин*, атропин, тригексифенидил, лекарственные средства с антихолинергическим действием
Диссоциативные анестетики	Практически не вызывают эйфории. Отсутствует угнетающее влияние на дыхательную функцию	Фенциклидин, кетамин

ЛСД — диэтиламид лизергиновой кислоты, МДА — 3,4-метилендиоксиамфетамин, МДМА — 3,4-метилендиокси-N-метамфетамин.

Таблица 22.7. Клинические признаки острой интоксикации серотонинергическими галлюциногенами

Время реакции	Психопатологические проявления	Физиологические проявления
5–10 мин	Неконтролируемый смех и/или плач	Тахикардия, повышение артериального давления, мидриаз, потливость, повышение температуры тела, тошнота, головокружение, тремор, слабость, нарушение координации
15–20 мин	Изменения настроения, нарушения мышления, поведения, эйфория, бред отношения, паника, суицидальные идеи, заблуждения	
2–3 ч	Синестезии (неясные границы между чувствами восприятия), дереализация, деперсонализация, искаженное чувство времени и пространства, зрительные галлюцинации, персеверации, нарушения сознания	
Месяцы, годы	Хронические рецидивы галлюцинаций	

Таблица 22.8. Клинические признаки острой интоксикации антихолинергическими галлюциногенами

Время реакции	Психопатологические проявления	Физиологические проявления
5–20 мин	Эйфория, атаксия, сон	Мидриаз, парез аккомодации, сухость и бледность кожных покровов, тахикардия и другие нарушения сердечно-сосудистой деятельности, задержка мочеиспускания, нарушения координации
От нескольких часов до суток	Спутанность, помрачение сознания, галлюцинации, бред, агитация, раздражительность, тревога, дезориентировка во времени и пространстве, нарушения памяти	
Особенности холинолитического делирия	Могут наблюдаться «светлые промежутки» — прояснения сознания от нескольких минут до нескольких часов	

Таблица 22.9. Клинические признаки острой интоксикации диссоциативными анестетиками (на примере фенциклидина)

Общие симптомы	Нистагм, артериальная гипертензия, нарушения сознания
Малые дозы 5–10 мг	Атаксия, дизартрия, нистагм, нарушение зрения, онемение конечностей, фиксированный взгляд
Большие дозы 10–20 мг	Мышечный гипертонус, ригидность, гиперрефлексия, тахикардия, потливость, гиперсаливация, повышение температуры тела, рвота, повторяющиеся движения
Дозы более 20 мг	Высока вероятность передозировки. Судороги, ступор, кома. Возможна смерть

Физическая зависимость при употреблении галлюциногенов проявляется в виде нерезких соматовегетативных нарушений.

Многие лица, употребляющие серотонинергические галлюциногены, самостоятельно прекращают употребление через какое-то время, но у определенной части больных развивается тяжелый синдром зависимости с ростом толерантности, медико-социальными последствиями.

Антихолинергические и диссоциативные галлюциногены отличаются тем, что даже при еще формирующемся заболевании могут проявиться последствия употребления психоактивных веществ — грубые психоорганические расстройства вследствие перенесенных психотических состояний.

Синдром отмены

Абстинентный синдром при употреблении ЛСД, псилоцибина и мескалина, кетамина, фенциклидина, по данным большинства исследователей, отсутствует. В отдельных случаях при длительном систематическом употреблении могут встречаться нарушения сна, вегетативная дисфункция, общий дискомфорт продолжительностью 7–10 дней, переходящие в выраженное астено-апатическое состояние.

Психотическое расстройство

Возможны следующие психотические нарушения:

- шизофреноподобное расстройство с симптомами деперсонализации и дереализации; приступы паники;
- искаженное восприятие времени;
- зрительные и слуховые псевдо- и истинные галлюцинации;
- стереотипное повторение зрительных образов;
- идеи воздействия, бредовые идеи отношения, значения и преследования.

В связи с тем, что галлюциногены имеют первичный галлюциногенный эффект, психотические состояния рассматриваются в структуре острой интоксикации, т.е. правильность установления диагноза «Психотическое расстройство вследствие употребления галлюциногенов» следует поставить под сомнение (*см. «Острая интоксикация»*).

Амнестический синдром

Амнестический синдром развивается, как правило, у лиц, употребляющих ан-

холинергические галлюциногены и диссоциативные анестетики. Проявляется в расстройствах памяти, внимания, снижении сообразительности, замедлении мышления, интеллектуальном снижении. Кроме того, характерны неврологические и когнитивные нарушения.

Резидуальное состояние и психотическое расстройство с отставленным дебютом

Резидуальное состояние и психотическое расстройство с отставленным дебютом характерны для серотонинергических галлюциногенов.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз устанавливают путем сбора анамнеза (истории жизни и заболевания), общего осмотра пациента по системам и органам последовательно, произведения других врачебных манипуляций (измерение артериального давления, пульса, частоты дыхания и др.), клинико-психопатологического обследования.

Наиболее важный диагностический критерий — описание клинической картины острой интоксикации.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику проводят с рядом заболеваний и состояний.

- Шизофрения.
- Шизоаффективное расстройство.
- Депрессивный эпизод с психотическими расстройствами.
- Органическая нарколепсия.
- Острая интоксикация каннабиноидами.
- Деменции различной этиологии.
- Гипнагогические галлюцинации в структуре наркологических или психических заболеваний.
- Алкогольная интоксикация.
- Немедицинское употребление антидепрессантов, других аптечных препаратов.

Психические и поведенческие расстройства вследствие употребления табака

Код по МКБ-10 — F17

Эпидемиология

Сигареты курят около 30% населения преимущественно в [illegible] мужчины чаще, чем женщины. [illegible] курильщиками считают только выкуривающие более 20 сигарет в день.

Табачную зависимость диагностируют у 90% лиц, которые ежедневно курят табак, лишь у 10% лиц это привычка и курение [illegible]

Клинические признаки и симптомы

Табачная болезнь объединяет следующие диагнозы: зависимость от табака, привычка к курению табака, заболевания, вызванные курением (табачная висцеропатия).

Табачная болезнь — системное (генерализованное) заболевание, протекающее с поражением биохимической, нейрогуморальной, иммунной систем и изменением гомеостаза.

Табачная зависимость — хроническое прогредиентное (прогрессирующее) заболевание, обусловленное действием никотина как наркогенного, с выраженным аддиктивным потенциалом, вещества и характеризуемое патологическим влечением к курению табака и связанными с ним разнообразными последствиями табачной интоксикации нарастающей тяжести.

Данное заболевание имеет свои характерные клинические особенности — синдромы (проявления), динамику развития и течения, стадии, а также определенные исходы, которые зависят от стойких сома-

[1] Написано совместно с А.Ю. Ненастьевой (канд. мед. наук, зав. отделением клинической психофармакологии ФГБУ «Национальный научный центр наркологии» Минздрава РФ)

[illegible]

Острая интоксикация

Проявления острой интоксикации делят на ранние и поздние.

- **Ранние проявления**: чувство жжения и сухости во рту, царапанья в горле, головная боль, головокружение, резкая слабость, тошнота, рвота, боли в животе, понос, светобоязнь, боли в области сердца, тахикардия, аритмия, слюнотечение, холодный пот, сужение зрачков, падение температуры тела, тахипноэ.
- **Поздние проявления**: брадикардия, артериальная гипотензия, угнетение дыхания, спутанность сознания, возбуждение, мидриаз, судороги, кома.

Употребление с вредными последствиями

Соматические изменения: снижение коронарного кровотока, артериального давления, температуры тела; вазоконстрикция, ускорение менопаузы, истощение катехоламинов, остеопороз, кашель, высокий риск развития неопластических процессов и соматоформных расстройств.

Социальные нарушения не характерны.

Синдром зависимости

Начальная (первая) стадия табачной зависимости

За эпизодическим курением, продолжающимся, как правило, несколько месяцев, следует систематическое употребление никотина, во время которого формируются основные синдромы и симптомы табачной зависимости. Развивается психическая зависимость от табака, выражающаяся обсессивным (навязчивым) влечением к никотину, которое может даже отвлечь человека от работы, направить его энергию на удовлетворение своего желания. Формируется патологическое влечение к никотину, проявляющееся желанием курить, ощущением, что курение повышает настроение, улучшает самочувствие. Изменяется реактивность на действие никотина, увеличивается количество выкуриваемых сигарет (папирос) в пределах 10–15 штук в день, исчезают защитные реакции (психосоматическая диссоциация), наблюдавшиеся при первых пробах табака, изменяется форма потребления табака с группового на одиночное курение. Физический компонент при первой стадии табачной зависимости отсутствует. Отсутствуют также признаки психических, соматических или неврологических изменений организма. Как правило, пациенты в этой стадии к врачам не обращаются, больными себя не считают, оправдываясь пресловутым «хочу — курю, хочу — не курю», не чувствуют отрицательных последствий действия никотина на здоровье.

Хроническая (средняя) стадия табачной зависимости

Во второй (средней, субкомпенсированной) стадии к специфической симптоматике присоединяется физическая зависимость от табака. Толерантность к никотину сначала продолжает расти, затем достигает плато, т.е. максимальной переносимости, — до 30–60 сигарет в день. Усугубляются проявления синдрома патологического влечения — желание закурить возникает при любом изменении внешней ситуации, после незначительной физической или интеллектуальной нагрузки и др. Появляются труднообратимые соматические расстройства — бронхит, фарингит, колебания артериального давления, изжога, чувство общего дискомфорта; кроме того, присоединяются аффективные колебания, повышенная раздражительность, нарушения сна; может снизиться трудоспособность.

Во второй стадии формируется большинство симптомов заболевания. Ко всем вышеперечисленным проявлениям присоединяются следующие.

- **Табачный абстинентный синдром.** При длительном воздержании от курения табака (24–48 ч) появляются первые признаки синдрома отмены преимущественно в виде неврозоподобных расстройств и аффективных нарушений. Клинически абстинентный синдром проявляется слабостью, недомоганием, головной болью, тошнотой, иногда рвотой, рассредоточенностью, суетливостью, беспокойством, идеаторной заторможенностью или, на-

оборот, появлением ментизма с тревож-
ными опасениями. Элементы [illegible]
лающей симптоматики: [illegible]
подозрительностью и др. В последующем [illegible]
беспокоит бессонница. Тревога [illegible]
уже не может найти себе места, [illegible]
возникать беспричинные вспышки раз-
дражительности и злости, появляются
симптомы депрессии. В это время [illegible]
является потливость и внутренняя напря-
женность. Отличительная особенность та-
бачного (никотинового) синдрома отмены
заключается в нелинейной зависимости
между тяжестью отдельных симптомов
и количеством потребления никотина.
Так, аффективные нарушения в случае
масспированного табакокурения резко
усиливаются, что не характерно для на-
рушений пищевого поведения, гастро-
интестинальных, кардиальных и других
симптомов. При тяжелом никотиновом аб-
стинентном синдроме сила аффективных
нарушений достигает степени депрессии.
Некоторые симптомы (повышенный аппе-
тит, трудности концентрации внимания)
могут оставаться в течение нескольких
месяцев. Табачный абстинентный син-
дром, возникнув, уже не исчезает даже
после многих лет воздержания от куре-
ния. Он может только утяжеляться. Этим
во многом и определяется врачебная
тактика: добиться полного воздержания
от никотина, исключить употребление
табака в течение всей дальнейшей жиз-
ни. Длительность абстинентного синдрома
составляет от 3–4 дней до 1,5 нед. (*Также
про табачный абстинентный синдром
см. в соответствующем разделе.*)

- **Постоянная или периодическая форма употребления табака** — одно из проявлений болезни, при котором формируется наиболее привычный ритм злоупотребления никотином. Для периодического типа течения характерны светлые промежутки в течение дня, когда больные забывают о курении на 30–40 мин. Интенсивность курения табака при периодической форме составляет от 15 до 30 сигарет (папирос) в день. Для постоянного типа течения характерно наличие постоянной тяги к курению, несмотря на текущую дея-

- [illegible]

[illegible]

Поздняя (третья) стадия табачной зависимости

Третья стадия характеризуется [illegible]
тическим беспрерывным потреблением
табачным курением, зачастую [illegible]
комфорта при курении, с постоянным
снижением толерантности к никотину.
Расстройства, свойственные второй ста-
дии, становятся максимально выражен-
ными. Соматические последствия зачас-
тую необратимы:

- Происходит **изменение реактивности организма**. Это выражается в снижении толерантности: курение, как правило, вызывает неприятные ощущения, боли в области сердца, учащение пульса, повышение артериального давления, общий дискомфорт. Все это ведет к снижению количества употребляемых сигарет (папирос).
- Постепенно происходит **снижение психической зависимости от никотина**. Комфорт от употребления табака с годами проявляется все меньше, часто просто остается автоматическая привычка курить.
- **Физическое влечение (зависимость)** проявляется в виде неглубокого абстинентного синдрома. Он выражается по-разному. Может проявляться в виде выраженных головных болей, головокружения, снижения или потери аппетита, употребления большого количества жидкости, вегетососудистых расстройств (потливость, колебания температуры тела, нарушение пуль-

са). Возможна повышенная раздражительность. Появляется необходимость покурить натощак. Это стремление обусловлено желанием снять неприятные ощущения, появляющиеся по утрам, особенно при кашле (утренний кашель курильщика). Нарушается сон, временами человек просыпается ночью, чтобы покурить. Психические нарушения выражаются в виде неврастенических состояний, аффективных колебаний. Больные жалуются на систематические головные боли или на «несвежую» голову, снижение работоспособности, колебание настроения, повышенную раздражительность. Снижается память, возможны депрессии.

- **Соматические изменения** появляются во многих органах и системах. В полости рта — стоматиты, гингивиты, глосситы. В дыхательной системе — бронхиты, пневмония, бронхоэктазы, эмфизема. В сердечно-сосудистой системе — гипертоническая болезнь, инфаркты, облитерирующие эндартериилы. Отмечаются изменения обменных процессов преимущественно с нарушением витаминного баланса. Снижается зрение. Особенно следует отметить возможность появления предраковых и раковых состояний. Из неврологических расстройств часты невриты, возможны инсульты.

Синдром отмены

Состояние отмены никотина, или табачный абстинентный синдром, — нарушение психофизического состояния, возникающее у больных никотиновой зависимостью при прекращении курения. Оно включает многочисленные расстройства: сильное, чаще всего непреодолимое влечение к курению табака, потливость, повышение аппетита, тошноту, слабость, недомогание, головную боль, рассредоточенность, суетливость, беспокойство, идеаторную заторможенность или, наоборот, ментизм, гипотимию, тоскливость и др. В последующем присоединяются бессонница, тревога, больной не может найти себе места, могут возникать беспричинные вспышки раздражительности и злости, появляются симптомы депрессии, в это время держится потливость и внутр[illegible] напряженность.

Для диагностики синдрома отмены в клинической картине должны присутствов[illegible] любые два из следующих проявлений:

- сильное желание употребить таба[illegible] (или другие содержащие никотин сре[illegible]ства);
- чувство недомогания или слабость;
- тревога;
- снижение настроения с дисфорическ[illegible] оттенком;
- раздражительность или беспокойств[illegible]
- бессонница;
- повышенный аппетит;
- выраженный кашель;
- изъязвления слизистой оболочки полости рта;
- снижение сосредоточения и внимания.

Синдром отмены, как правило, имеет черты декомпенсации преморбидных особенностей личности. В 10,8% случаев (по Смирнову В.К., 2000 г.) наряду с синдромом отмены табака могут появиться и формироваться клинические синдромы других психопатологических состояний, таких как шизофрения, шизоаффективное расстройство, циклотимия. В исследовании Madden с соавт. (1997 г.) показано, что лица с психическими нарушениями переживают более тяжелые абстинентные расстройства, чем здоровые: наиболее тяжелый никотиновый абстинентный синдром наблюдается при поведенческих расстройствах и алкоголизме. Далее следуют пациенты с тревожными и аффективными расстройствами.

При одной из клинических форм табачной зависимости (диссоциированной) при полном прекращении курения табака в 10–15% случаев у больных наблюдается отставленное возникновение синдрома отмены — через 2–4 нед.

Синдром отмены, как правило, ведет к рецидиву курения, так как повторное курение смягчает проявления невроз[illegible]подобной симптоматики и убирает их [illegible]

Постабстинентное состояние возник[illegible] после нивелирования острых расстро[illegible] табачного абстинентного синдрома. С[illegible] проявляется комплексом неприятных с[illegible]птомов в виде общей физической слабос[illegible]

снижения настроения, депрессии, быстрой утомляемости. Как правило, ухудшается сон, затрудняется работа, снижается работоспособность, появляются навязчивые мысли о никотине и желание закурить. Процесс может занимать до 12 мес, в ходе которых человек может пережить несколько эпизодов синдрома отмены.

Психотическое расстройство и амнестический синдром

Не типичны.

Резидуальное состояние и психотическое расстройство с отставленным дебютом

Не типично.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз устанавливают путем сбора анамнеза (истории жизни и заболевания), общего осмотра пациента по системам и органам последовательно, произведения других врачебных манипуляций (измерение артериального давления, пульса, частоты дыхания и т. д.), клинико-психопатологического обследования.

Дифференциальная диагностика

Необходима дифференциальная диагностика с психическими и поведенческими расстройствами вследствие употребления других психоактивных веществ (ингалянтов, токсических веществ, каннабиноидов и др.) и с соматическими заболеваниями иной этиологии. Следует дифференцировать табачную зависимость и привычку к курению (**табл. 22.10**).

Психические и поведенческие расстройства вследствие употребления летучих растворителей

Код по МКБ-10 — F18.

Эпидемиология

По числу обращений за медицинской помощью лица с зависимостью от летучих растворителей находятся на 4-м месте. Ингалянты хотя бы один раз пробовали 9% учащихся 15–16 лет. В основном это лица мужского пола детского и подросткового возраста, воспитывающиеся в среде с низким социальным статусом и материальным достатком. Основную группу составляют подростки 12–15 лет, в более старшем возрасте уровень потребления ингалянтов снижается и в зрелом возрасте сходит на нет.

Клинические признаки и симптомы

Острая интоксикация

Летучие растворители оказывают угнетающее действие на ЦНС и вызывают эффекты, похожие на эффекты алкоголя:

Таблица 22.10. Дифференциальная диагностика привычки к курению и синдрома зависимости

Признаки	Привычка к курению	Синдром зависимости
Реализация	Только в среде курящих лиц без одиночного курения табака	Возможно одиночное курение табака
Синдром патологического влечения	Отсутствует	Есть
Синдром отмены никотина	Отсутствует	Есть
Прекращение курения	Самостоятельно, не нуждаются в специализированной медицинской помощи	Самостоятельно прекратить не могут, нуждаются в специализированной помощи
Синдром психосоматической диссоциации (*mind-body dissotiation*)	Есть	Есть

расширение зрачков, гиперемия или инъецированность склер, тахикардия, тахипноэ, колебания артериального давления, шаткость походки, нарушение координации, иногда тошнота, рвота. От одежды, волос, кожи исходит характерный химический запах. Могут развиваться судорожные припадки.

Диапазон психопатологических проявлений опьянения летучими растворителями достаточно широк (**табл. 22.11**). Чаще возникают зрительные иллюзии и галлюцинации, метаморфопсии, острые деперсонализационные состояния, реже — слуховые обманы восприятия, патологические телесные сенсации. Все это может наблюдаться как при ясном, так и помраченном сознании. В зависимости от темпа и глубины дыхания, «настроя» и качества растворителя, в одних случаях преобладают более простые зрительные галлюцинации и иллюзии: возникают уплощенные, калейдоскопически сменяющиеся цветные или черно-белые картинки, напоминающие «мультики»; действия происходят как бы «на экране», перед мысленным взором, на стене появляются «картинки», какие-то лица «перемигиваются» и «шевелят губами». В других случаях «кадры» обладают большей объемностью, а фабула событий связана с реальной жизнью больного. Возможны фантастические, сексуальные или устрашающие картины. Собственная личность воспринимается «присутствием в галлюцинациях» и переживания с ними связанных. Описан феномен визуализации представлений, когда возникновение зрительных обманов воспринимается зависит от желания больного; в их возникновении важная роль принадлежит механизмам самовнушения, фантазирования и индуцирования от окружающих.

Употребление с вредными последствиями

Соматические изменения: аритмия, артериальная гипотензия, брадикардия, слезотечение, расширение кровеносных сосудов склеры и конъюнктивы, нарушение зрения и диплопия, ожоги, дегидратация. Энцефалопатия. Атаксия, дизартрия, парестезии.

Социальные последствия. Учитывая наиболее распространенный возраст потребителей, социальные последствия распространяются на школу и дом.

Синдром зависимости

Синдром зависимости соответствует общим закономерностям формирования наркоманий и токсикоманий. Среди подростков, злоупотребляющих ингалянтами, значительное число лиц с признаками резидуального поражения ЦНС, примитивных лиц с ограниченными интересами.

Вначале вдыхание паров органических растворителей носит групповой характер. Этап эпизодического употребления продолжается от 1 до 6 мес, реже до 1 года.

Таблица 22.11. Проявления острой интоксикации летучими растворителями

Соматоневрологические проявления	
Головокружение, шум в голове	
Першение в горле, слезотечение, слюнотечение	
Двоение в глазах, мидриаз	
Дизартрия	
Тахикардия	
Цианоз кожи конечностей, метгемоглобинемия при вдыхании нитритов	
Сладковатый вкус во рту, тошнота, иногда рвота, жажда	
Психопатологические проявления	
Частые	Редкие
Затруднение концентрации внимания, замедление реакции на внешние раздражители, оглушение, зрительные иллюзии и галлюцинации, метаморфопсии, деперсонализация	Слуховые иллюзии и галлюцинации, тактильные галлюцинации

При продолжении ингаляций постепенно формируется синдром зависимости. Ингалянты вдыхают чаще — 3–4 раза в неделю, а далее ежедневно, иногда несколько раз в день.

Один из основных признаков сформировавшейся зависимости — переход от группового употребления ингалянтов к индивидуальному. Появляется резко выраженное влечение к приему органических растворителей. Толерантность к ингалянтам установить трудно, так как их трудно дозировать. Косвенно об увеличении толерантности можно судить по учащению эксцессов ингаляции (вначале 1 раз в неделю, затем 3–4 раза в неделю, а потом ежедневно), увеличению количества вдыхаемого растворителя в 4–5 раз по сравнению с первоначальным. Толерантность также зависит от способа ингаляции и «умения дышать».

При хроническом злоупотреблении ингалянтами развивается токсическая энцефалопатия с признаками мозговой атрофии и хроническими двигательными нарушениями. Появляются выраженные нарушения центральной, периферической и вегетативной нервной системы (**табл. 22.12**). Нередко встречается полинейропатия, проявляющаяся в снижении чувствительности, ослаблении рефлексов, парестезиях кистей и стоп, онемении по типу «носков» и «перчаток» в сочетании с мышечной гипотрофией и акрогипергидрозом. Токсическое поражение нервных окончаний в головном мозге приводит к ухудшению зрения вплоть до слепоты, а также к звону в ушах и ослаблению слуха.

При хронической интоксикации ингалянтами возникают нарушения сердечного ритма в виде наджелудочковой тахикардии и желудочковой экстрасистолии.

Признаки токсического поражения почек можно обнаружить преимущественно по лабораторным показателям: азотемия, помутнение мочи, симптоматика токсического гломерулонефрита. При этом пациенты часто предъявляют жалобы на боли в поясничной области.

Токсическое поражение печени проявляется болями в подреберье, тошнотой,

Таблица 22.12. Признаки хронического употребления ингалянтов

Общий осмотр	Пятна клея или краски на лице, руках, одежде
	«Сыпь токсикомана» — эритематозное воспаление кожи вокруг рта и слизистых оболочек, сухая, потрескавшаяся кожа, нередко с присоединением бактериальной инфекции
	Следы химических или термических ожогов на лице и руках
	Инъецированность склер
	Желтушность кожного покрова
	Цианоз
	Химический запах от пациента
	Хронический насморк
Центральная нервная система	Нарушения памяти
	Снижение сообразительности и работоспособности
	Отвлекаемость, неспособность сосредоточиться
	Нистагм
	Психомоторная заторможенность
	Светобоязнь
	Периферическая полинейропатия
	Припадки
Органы и системы	Тахикардия, аритмия, гипотензия
	Токсический гломерулонефрит
	Токсическое поражение печени
	Свистящее дыхание, хрипы в легких

Синдром отмены

Синдром отмены формируется через [illegible] после начала злоупотребления. При формировании синдрома зависимости синдром отмены возникает через 1–3 сут после последнего употребления. Проявляется вялостью, разбитостью, неустойчивостью, ощущениями в теле, головной боли, головокружением, тошнотой, ухудшением сна, понижением настроения и раздражительностью. Учитывая возрастной фактор, вышеназванные [illegible] у подростков нередко принимают за проявления вегето-сосудистой дистонии. Такие нарушения могут сохраняться в течение 3–5 сут. На 5–7-е сутки присоединяется астенодепрессивная симптоматика. На 4–5-е сутки синдром отмены может осложниться развитием острого психоза, длящегося от нескольких часов до 3 сут и представляющего собой делирий с иллюзиями, истинными зрительными и слуховыми галлюцинациями. В целом, продолжительность синдрома отмены при условии лечения составляет около 2 нед.

Психотическое расстройство

Психотические расстройства часто протекают в виде шизофреноподобных психозов со слуховыми истинными и псевдогаллюцинациями или в виде параноидных состояний с идеями отношения, преследования.

Амнестический синдром

Хроническая интоксикация ингалянтами ведет к нарастанию изменений личности с появлением агрессивности, равнодушия, повышенной раздражительности. Постепенно развивается психоорганический синдром с интеллектуальным снижением, фиксационной амнезией, психопатоподобным поведением, некритичностью.

Больные, у которых диагностируют амнестический синдром, имеют настолько выраженное снижение интеллектуальных функций, что это приводит к нарушению их адаптации к повседневной жизни. Они утрачивают навыки самообслуживания, обнаруживают не свойственную им ранее неряшливость, теряют интерес к окружающему. Нарушения памяти сочетаются с патологией мыслительных операций. Страдают способности к абстракции, обобщению, выделению сходства и различия, формированию проблемно-решающего поведения. Нарушается способность к рассуждению, пониманию, обучению. Речь становится замедленной, обедняется словарный запас, больные с трудом вербализуют свои мысли. Страдает переключение внимания, что проявляется трудностями в разговоре при переходе с одной темы на другую.

Из эмоциональных нарушений в одних случаях на первый план выступают апатические проявления, в других — крайняя раздражительность, импульсивность, агрессивность, в третьих — повышенный фон настроения с оттенком эйфории и благодушия, беззаботность.

Амнестическое расстройство имеет обратимый характер у детей и подростков при прекращении употребления ингалянтов.

Резидуальное состояние и психотическое расстройство с отставленным дебютом

Возможно развитие энцефалопатии и отсроченных шизофреноподобных психотических состояний.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз устанавливают путем сбора анамнеза (истории жизни и заболевания), общего осмотра пациента по системам и органам последовательно, произведения других врачебных манипуляций (измерение артериального давления, пульса, частоты дыхания и др.), клинико-психопатологического обследования.

Дифференциальная диагностика

Следует проводить дифференциальную диагностику со следующими заболеваниями и состояниями.

- Алкогольная полинейропатия.
- Тромбоз мозговых вен.
- Эпидуральная гематома.
- Травмы головного мозга.
- Отравления метанолом, угарным газом.
- Злоупотребление алкоголем, кокаином, каннабиноидами, галлюциногенами.
- Органические заболевания мозга.
- Энцефалопатии различного генеза.

Психические и поведенческие расстройства вследствие сочетанного употребления наркотиков и других психоактивных веществ

Код по МКБ-10 — F19.

Эпидемиология

Сочетанное применение нескольких психоактивных веществ встречается нередко. Особенно часто встречается сочетание употребления алкоголя и других психоактивных веществ (бензодиазепинов, опиоидов, летучих растворителей и др.).

Клинические признаки и симптомы

Клиническая картина острой интоксикации, употребления с вредными последствиями, синдрома зависимости и отмены психозов зависит от преобладающего психоактивного вещества. Часты энцефалопатии, рано развивается синдром деменции с неврологическими нарушениями.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз ранее относили к полинаркомании. Предполагается выявление в анамнезе всего спектра употребления психоактивных веществ, а также доминирующих препаратов.

Дифференциальная диагностика

Психические и поведенческие расстройства вследствие сочетанного употребления наркотиков и других психоактивных веществ следует дифференцировать с аномалиями личности, при которых прием различных препаратов компенсирует проблемы становления личности или общения, а также с органическими расстройствами личности.

Общие подходы к терапии наркологических заболеваний

Клинические рекомендации

Основная мишень терапевтического воздействия при всех типах зависимости от психоактивных веществ — регуляция и нормализация функций мезолимбической дофаминергической системы мозга. Кроме того, каждый тип синдрома зависимости требует использования дополнительных лекарственных средств для лечения нарушений, свойственных только данному заболеванию.

Учитывая тесную функциональную взаимосвязь всех нейрохимических процессов мозга, регуляция функций дофаминергической системы может быть достигнута как непосредственным воздействием на различные звенья и регуляторы дофаминергической нейромедиации, так и через другие нейромедиаторы и нейромодуляторы.

С этой целью широко используют антипсихотики (нейролептики), антидепрессанты, антиконвульсанты, транквилизаторы, блокаторы опиатных рецепторов и нейропептиды, а также другие средства.

О правильности этого подхода говорят многочисленные результаты клинико-биохимических исследований, которые свидетельствуют о том, что клиническое улучшение состояния больного коррелирует с нормализацией дофаминергической

нейромедиации, независимо от того, каким методом это достигнуто.

Далее дано краткое патогенетическое объяснение действия фармакологических (в том числе психотропных) препаратов на стержневое расстройство наркологических заболеваний — патологическое влечение к психоактивным веществам.

Антидепрессанты

Использование антидепрессантов в терапевтических программах относится к патогенетическому лечению. Объясняется это следующими обстоятельствами:

- результаты биологических исследований подтверждают нейрохимическую общность патологического влечения и депрессивных расстройств;
- установлено, что депрессивная симптоматика в абстинентном синдроме и постабстинентном периоде обусловлена нарушениями в катехоламиновой нейромедиации, прежде всего в дофаминовой системе;
- выявлены прямые клинические корреляции между динамикой патологического влечения и депрессивных нарушений.

Именно поэтому применение антидепрессантов можно назвать терапией выбора при наличии аффективных (депрессивных) расстройств в структуре патологического влечения к психоактивным веществам на различных этапах заболевания (абстинентный синдром, постабстинентное состояние, ремиссия). Кроме того, в последнее время появились научные данные, свидетельствующие о непосредственно купирующем влиянии антидепрессантов на патологическое влечение к алкоголю (*anticraving*), в том числе у больных без клинических проявлений депрессивных расстройств. В данном случае речь идет об антидепрессантах с серотонинергическим механизмом действия.

Нормотимики

Патогенетическим обоснованием использования антиконвульсантов для подавления первичного патологического влечения к алкоголю может служить концепция киндлинга (буквально — «разжигание»), сформулированная G. Goddard с соавт. в 1969 г. В применении к алкогольной зависимости (Альтшулер В.Б., 1994 г.) она сводится к возникновению эпилептиформной активности в лимбических структурах мозга после повторных алкогольных эксцессов; сначала эта активность имеет временный характер, а затем стабилизируется («хронический эпилептогенез»). Сама ее локализация становится причиной разнообразной психической патологии, окрашенной эмоциональными и вегетативными нарушениями. На первых порах явление киндлинга рассматривалось как патогенетический механизм алкогольного абстинентного синдрома и алкогольной эпилепсии, в дальнейшем же распространилось мнение о прямой связи этого явления с первичным патологическим влечением к алкоголю. Предложение использовать карбамазепин и соли вальпроевой кислоты для подавления первичного патологического влечения к алкоголю связано с тем, что противосудорожное действие этих препаратов локализуется преимущественно в лимбических структурах мозга (тем же, по-видимому, объясняется их терапевтическая эффективность по отношению к различной эмоциональной патологии).

Не противоречит данной теории также и еще одна, связанная с нормотимическим действием антиконвульсантов. Нормотимический эффект этих средств связан с воздействием на ГАМКергическую систему: высокие дозы карбамазепина и солей вальпроевой кислоты снижают метаболизм ГАМК в головном мозге. ГАМК же, в свою очередь, служит пресинаптическим модулятором дофаминергических нейронов, вызывая снижение концентрации дофамина в пресинаптических образованиях.

Антипсихотики (нейролептики)

Использование антипсихотиков при купировании синдрома патологического влечения также относится к патогенетически обоснованной терапии. По механизму действия антипсихотики оказывают блокирующее влияние на дофаминергические

рецепторы, с чем и связано их положительное терапевтическое влияние на психопатологическую симптоматику: «психотическую» заряженность, напряженность и стойкость аффекта, наблюдаемые при актуализации патологического влечения. Использование антипсихотиков в наркологической практике позволяет быстро купировать острые состояния, сопровождаемые психомоторным возбуждением, ажитацией, агрессивным поведением. Несомненно, что назначение каждого антипсихотика обусловлено терапевтическими показаниями с учетом особенностей спектра психотропного действия препарата и состояния пациента.

Блокаторы опиатных рецепторов

Использование блокаторов опиатных рецепторов в терапии синдрома зависимости так же, как и выше рассмотренных групп препаратов, патогенетически обосновано. В достаточно большом количестве экспериментальных работ было показано, что опиатная система тесно связана с дофаминергической и участвует, наравне с последней, в механизмах формирования алкогольной зависимости. При опиатной зависимости блокаторы непосредственно взаимодействуют с опиатной системой мозга. При алкогольной зависимости алкоголь, попадая в организм, под действием алкогольдегидрогеназы распадается на ряд метаболитов, основным из которых является ацетальдегид. В то же время алкоголь вызывает высвобождение из депо свободного дофамина. При большой концентрации алкоголя в организме происходит их конденсация. В результате этих реакций образуются эндогенные соединения непептидной структуры: тетрагидропапавералин, салсолинол, тетрагидро-β-карболин. Эти конденсированные продукты алкоголя и дофамина обладают морфиноподобными свойствами, именно они взаимодействуют с опиатными рецепторами. Образование в организме таких морфиноподобных соединений лежит в основе формирования алкогольной зависимости. Блокаторы опиатных рецепторов способны блокировать как центральные, так и периферические эффекты конденсированных продуктов, т.е. подавлять эндорфиноподобное действие алкоголя.

Основные принципы терапии наркологических заболеваний

В настоящее время в терапии наркологических заболеваний используют комплексный подход. Это связано со сложным патогенезом синдрома зависимости от психоактивных веществ, а также влиянием многих факторов (биологических, личностных, средовых и др.) на его формирование.

В России в наркологии применяют концепцию терапии наркологических заболеваний (Иванец Н.Н., 1988), в которую заложены следующие положения:

- основные принципы терапии наркологических заболеваний;
- уровни терапевтического воздействия;
- мишени терапевтического воздействия;
- методы и средства терапевтического воздействия (**табл. 22.13**).

Основные принципы терапии наркологических заболеваний заключаются в добровольности лечения, максимальной индивидуализации терапевтического процесса, комплексности и отказе от употребления психоактивных веществ.

Главное и первое условие построения успешного терапевтического процесса — **осознанное согласие больного с синдромом зависимости на лечение.** Только при соблюдении этого первого и самого важного принципа добровольности лечения начинается сотрудничество и достигается взаимопонимание врача и пациента.

Максимальная индивидуализация лечения. В основе данного принципа лежит вопрос о квалификации врача. При первом обращении пациента за медицинской помощью врачу необходимо определить, в каких условиях лучше лечить больного — амбулаторных, стационарных или полустационарных. Качество и результаты лечения будут полностью зависеть от правильного, дифференцированного определения клинических особенностей заболевания у данного больного (имеются в виду стадия заболевания, тяжесть процесса, степень прогредиентности, соматические

Таблица 22.13. Концепция терапии наркологических заболеваний

Основные положения	Структура
Основные принципы терапии наркологических заболеваний	Добровольность
	Комплексность
	Индивидуализация
	Отказ от употребления психоактивных веществ
Уровни терапевтического воздействия	Биологический
	Социальный
	Клинический
Мишени терапевтического воздействия	Мишени, связанные с формированием зависимости от психоактивных веществ (патологическое влечение)
	Мишени, связанные с токсическим действием психоактивных веществ (соматоневрологические нарушения)
Типы, методы и средства терапевтического воздействия	Биологически ориентированное воздействие
	Психотерапевтически ориентированное воздействие
	Социально ориентированное воздействие

и социальные последствия и др.). Немаловажны также вопрос о конституционально-личностных особенностях пациента и анализ микросоциальных условий жизни и окружения каждого конкретного больного. Совокупность всех этих факторов составляет индивидуальный профиль пациента. Из этих составляющих складывается индивидуальная программа лечения, которая включает формы, методы и средства лечения.

Комплексный подход к лечению. Наркологические заболевания имеют один патогенез, одинаковые синдромологические проявления. Однако совокупность, распределение и преобладание биологических, социальных и личностных факторов в развитии болезни различны. У одних больных преобладает биологическая предрасположенность, другие приобретают заболевание больше под влиянием социально-психологических факторов. Тем не менее, независимо от этого на всем протяжении заболевания терапевтическое воздействие должно быть комплексным и интегрированным и включать медикаментозную, психотерапевтическую и социальную составляющие.

В отечественной наркологии традиционно приоритетным является рациональное сочетание психофармакологического и психотерапевтического подходов. Построение терапевтических программ основано на знании клинических особенностей заболевания, его динамических характеристик, а также индивидуальных различий. Терапевтический процесс должен быть тщательно организован и спланирован. Дифференцированный подход к лечению требует соблюдения определенных правил, которые лежат в основе концепции терапии наркологических заболеваний. На каждом этапе заболевания подбор средств индивидуален и определяется клинической картиной болезни.

В контексте рассматриваемой проблемы следует уточнить, что необходимо проведение длительного и поэтапного лечения с учетом дифференциации подходов на каждом из этапов.

Комплексность лечения заключается именно в том, чтобы достаточно правильно определить удельный вес в терапевтической программе той или иной составляющей. Существует категория больных, для которых на первом этапе лечения психофармакологическое воздействие должно быть минимальным, а основную часть занимают психотерапия и реализация социальной программы. Для другой категории больных медикаментозная часть выступает определяющей, занимает главное место, а уже на этот основной стержень нанизываются психотерапевтическая и социальная части комплексной медикаментозной программы.

Отказ от употребления психоактивного вещества. Выражение больным желания отказаться от употребления психоактивного вещества — первый шаг к пониманию больным необходимости лечения и достижению результата. На этом этапе начинается активное включение больного в психотерапевтический процесс. Второй шаг, достаточно сложный и длительный, — обсуждение вопроса о добровольном отказе от употребления психоактивных веществ.

Процесс вхождения больного в лечение может быть связан со «срывами», рецидивами, однако во всех случаях лишь спокойное и адекватное отношение врача, настойчивое продолжение дальнейшего лечения может привести к определенным успехам.

Мишени и уровни терапевтического воздействия

Схематически можно выделить и отдельно рассмотреть 2 группы нарушений. Первая группа — **мишени, связанные с формированием зависимости от психоактивных веществ.**

В настоящее время основные биологические механизмы развития химической зависимости уже установлены (*см. выше*). На клиническом уровне патологическое влечение к алкоголю и наркотикам проявляется различными аффективными, поведенческими, вегетативными и идеаторными расстройствами. Биологическая база и клинический уровень тесно связаны между собой. Целенаправленное изучение феномена патологического влечения к психоактивным веществам позволило предположить общность основных нейрохимических механизмов влечения и, например, депрессивных нарушений, что позволяет на данном этапе выработать основные принципы патогенетически обоснованной терапии. Исходя из этих данных, выбирают адекватное и дифференцированное лечение.

Воздействие на социальном уровне складывается из правильного и понимающего взаимодействия с социальным окружением больного. Как правило, проявления болезни, такие как влечение к психоактивным веществам, «тяга», расстройства настроения, нарушения поведения, отражаются на близких людях больного, в первую очередь на семейных взаимоотношениях. При лечении такого контингента больных необходимо обязательно взаимодействовать и с теми, кто их окружает.

Вторая группа — **мишени, связанные с токсическими эффектами злоупотребления психоактивными веществами.** На биологическом уровне это соматоневрологические последствия злоупотребления психоактивными веществами. На клиническом уровне — токсические эффекты, которые проявляются симптоматикой психоорганического синдрома. Сначала проявляются специфические характерологические изменения, затем присоединяются интеллектуально-мнестические нарушения, которые при дальнейшем прогрессировании заболевания могут приводить к выраженной деменции. На социальном уровне вследствие токсических эффектов нарушаются адаптивные способности человека, развивается стойкая социальная дезадаптация различной степени.

Типы, методы и средства лечения наркологических заболеваний

В настоящее время наиболее актуальная задача заключается в поиске патогенетически обоснованных методов терапии, направленных на подавление стержневого синдрома заболевания — патологического влечения к психоактивным веществам.

В терапии синдрома зависимости условно можно выделить три этапа.

Первый этап — **интенсивная терапия острых состояний.** Этот этап предусматривает устранение нарушений, вызванных хронической интоксикацией, лечение абстинентного синдрома, прерывание «запоев», предупреждение различных осложнений, вызванных хроническим злоупотреблением психоактивными веществами, подавление патологического влечения к ним. Тактика терапии заключается в проведении специфического антидотного лечения, инфузионной, симптоматической и эфферентной терапии. Как правило, преобладает медикаментозное воздействие: широко используют ноотропы, гепатотропы (базисные средства), транквилизаторы, антиконвульсанты и другие психотропные средства (по показаниям). Поскольку речь

[illegible] критерием эффективности лечения служит восстановление жизненно-важных функций.

Второй этап можно определить как этап **восстановительной и противорецидивной терапии**. Его основные задачи:

- подавление синдрома патологического влечения к психоактивным веществам и связанных с ним психопатологических (аффективных, поведенческих, идеаторных) нарушений;
- терапия соматоневрологических последствий хронической интоксикации психоактивными веществами.

Принцип дифференцированного подхода и индивидуализации лечебного процесса определяется с учетом тех или иных особенностей клинической картины заболевания, варианта течения болезни, преморбидной структуры характера, степени изменения личности. Именно на этом этапе приобретают особое значение методы терапии, позволяющие дезактуализировать патологическое влечение к психоактивным веществам. С этим связаны восстановление здоровых интересов, активизация участия больных в лечебном процессе, проведение реабилитационных и психотерапевтических мероприятий. Наиболее эффективно применение различных антидепрессантов, антипсихотиков, нормотимиков, ноотропов.

С целью профилактики возобновления употребления психоактивных веществ при алкогольной зависимости в программах курсового медикаментозного лечения применяют так называемые аверсивные средства, средства, сенсибилизирующие к алкоголю. И если использование аверсивных (вызывающих отвращение) средств в последнее время резко сокращается, то сенсибилизирующие препараты по-прежнему применяют широко.

Третий этап — **стабилизирующая терапия**. Ее цель заключается в формировании устойчивости больного по отношению к многообразным негативным воздействиям социальной среды, создании психофизиологических предпосылок к сохранению длительной ремиссии, предупреждении обострений патологического влечения к психоактивным веществам и предотвращении рецидивов заболевания.

Ниже перечислены основные направления при разработке тактики лечения на этапе стабилизирующей терапии.

Дальнейшее подавление остаточной патопсихологической симптоматики (обычно связанной с синдромом патологического влечения). В большинстве случаев получаемая больным фармакотерапия на этапе подострых (постабстинентных) нарушений оказывается достаточно эффективной и действенной и на этапе формирования ремиссии, а окончательная редукция психопатологических нарушений, связанных с синдромом патологического влечения, — вопрос времени. Синдром патологического влечения имеет свои закономерности течения и клинических проявлений; базисные расстройства включают тревогу и аффективную напряженность. Учитывая эти данные, оправдана и адекватна дифференцированная терапия с использованием комбинации психотропных препаратов — нейролептиков, антидепрессантов. Терапевтические схемы могут дополняться ноотропными средствами, нормотимиками. Учитывая комплексное назначение психотропных препаратов, следует помнить об общепсихиатрическом подходе к подбору психофармакотерапии: при затяжном существовании психопатологических расстройств, длительном отсутствии положительной динамики, «застывании» процесса редукции или, наоборот, ухудшении состояния может быть осуществлен осторожный и постепенный перевод пациента на прием (частичный или полный) эквивалентных доз другого психотропного вещества. Назначение препарата происходит в рамках одной фармакологической группы или другой группы, в зависимости от выраженности, частоты актуализаций, длительности и клинических проявлений синдрома патологического влечения. Важная составляющая терапевтической программы на этом этапе — блокаторы опиатных рецепторов.

Непрерывность лечебного воздействия. В данном случае важную роль играет использование пролонгированных форм препаратов. Однако возможность обеспечения непрерывности лечения зависит в большей степени от социально-психологических факторов. Существенную роль

в этом процессе играет не только стойкая мотивация больного на получение лечения и поддержание трезвого образа жизни, но и возможность существования тесного позитивного контакта врача и пациента, не завуалированная заинтересованностью семьи в выздоровлении больного.

Кроме основной задачи, подавления синдрома патологического влечения, на данном этапе ремиссии приобретают важность ноотропные и гепатотропные воздействия, в связи с чем формулируется нижеследующее положение.

Контроль состояния пациента, направленный на диагностику предрецидивных состояний и их купирование. Наиболее результативным предотвращение рецидивов могло бы быть при условии существования конкретных прогностических критериев их развития, клинических маркеров рецидивов. Развитие предрецидивных состояний — прямое показание к назначению противорецидивной терапии. Важнейшую роль в этом процессе, несомненно, играет семья, а главной составляющей терапевтической программы становится психотерапия (семейная, личностная и др.).

Необходимость социотерапевтического воздействия. Занятость пациента, поиск и наличие работы играют важнейшую роль в стабилизации ремиссии.

Длительность каждого этапа определяется индивидуально и зависит от многих личностных, средовых, биологических факторов.

Качество ремиссии, срыв ремиссии, рецидив заболевания — их значение для терапии[1]

Отсутствие обострений синдрома патологического влечения при успешном функционировании больного во всех сферах жизнедеятельности (соматическая, психическая, социальная) означает ремиссию высокого качества и требует от врача лишь поощрительного и ненавязчивого внимания.

Соблюдение больным режима полной трезвости, т.е. абсолютного воздержания от приема психоактивного вещества, при наличии признаков частичного обострения патологического влечения («зыбление» симптоматики) означает более низкое качество ремиссии.

Отдельные нарушения режима трезвости означают сохранение ремиссии, но сигнализируют о близящемся рецидиве заболевания.

Отдельные грубые нарушения режима трезвости без последующих абстинентных расстройств и при сохранении работоспособности следует отнести к «срывам» ремиссии, требующим усиления противорецидивной терапии.

Рецидив заболевания — возобновление его основной симптоматики. В таких случаях необходимо лечение по полной программе, но с учетом прошлого отрицательного опыта.

Длительное поддерживающее лечение не только благоприятно сказывается на результатах, но и в определенной степени может влиять на динамику болезни, трансформируя и изменяя характер течения заболевания. Как показывает клиническая практика, у больных, длительно принимавших рекомендованное им лечение, заметно уменьшается выраженность клинических проявлений рецидивов, рецидивы легче и быстрее купируются, соответственно, формируются более длительные ремиссии.

Конечный вариант такого фармакологического подхода — перевод пациента на прием психофармакологических средств профилактическими циклами. Продолжительность и частота профилактических приемов целиком и полностью индивидуальны, и их формирование происходит в процессе длительного клинического наблюдения и лечения.

Программы терапии зависимости от психоактивных веществ строят с учетом употребляемого психоактивного вещества и индивидуальных особенностей больного. Успешное лечение предполагает наличие у врача-нарколога обширных знаний в области психофармакологии, терапии, неотложной медицины, психотерапии.

---

[1] Написана совместно с В.Б. Альтшулером (д-р мед. наук, проф., руководитель отделения клинических исследований ФГБУ «Национальный научный центр наркологии» Минздрава РФ).

Лечение пациентов с наркологической патологией должно быть длительным, как и при любом другом хроническом заболевании. Если рассматривать зависимость в контексте хронической болезни, существующее в настоящее время лечение можно считать довольно эффективным. Необходимо подчеркнуть, что длительное лечение сопровождается улучшением не только психофизического состояния больных, но и их социального функционирования.

Медикаментозная терапия острой интоксикации

Коды по МКБ-10

- F10.0. Острая интоксикация алкоголем.
- F11.0. Острая интоксикация опиоидами.
- F12.0. Острая интоксикация каннабиноидами.
- F13.0. Острая интоксикация седативными или снотворными веществами (F13.-«Т»; F13.-«Н»).
- F14.0. Острая интоксикация кокаином.
- F15.0. Острая интоксикация другими стимуляторами, включая кофеин (F15.-«Т»; F15.-«Н»).
- F16.0 Острая интоксикация галлюциногенами (F16.-«Т»; F16.-«Н»).
- F17.0. Острая интоксикация никотином.
- F18.0. Острая интоксикация летучими растворителями (F18.-«Т»; F18.-«Н»).
- F19.0 Острая интоксикация при сочетанном употреблении наркотиков и других психоактивных веществ (F19.-«Т»; F19.-«Н»).

Задачи терапии — восстановление и стабилизация психофизического состояния больного.

Тактика лечения включает проведение специфической антидотной, инфузионной и симптоматической терапии.

Критерий эффективности лечения — восстановление сознания и жизненно-важных функций.

Общий алгоритм лечебных мероприятий:

- уменьшение адсорбции — рвотный рефлекс, зондовое промывание желудка, введение адсорбентов (энтеросорбентов, таких как активированный уголь и др.);
- антидотная терапия — введение антидотов или фармакологических антагонистов;
- усиление элиминации — введение жидкости, стимуляция диуреза и выделительных функций.

Клинические рекомендации

Нарушение функции дыхания

При нарушении функции внешнего дыхания необходимо как можно скорее начать проведение комплекса реанимационных мероприятий.

В случае передозировки опиатами или бензодиазепинами показано немедленное введение специфических антагонистов (налоксон и флумазенил внутривенно).

Налоксон — блокатор опиоидных рецепторов, антагонист опиатов. Механизм действия — конкурентное ингибирование. При введении препарат быстро восстанавливает угнетенное дыхание и сознание. Лечение налоксоном начинают немедленно в начальной дозе от 0,4–1,2 мг до 2 мг внутривенно (в/в) струйно на изотоническом растворе хлорида натрия. Возможно дополнительное введение налоксона через 20–30 мин, особенно при повторном ухудшении состояния. Налоксон вводят в/в, подкожно (п/к), внутримышечно (в/м) и даже эндотрахеально. Целесообразно закрепить результат в/м или в/в капельным введением дополнительной дозы 0,4 мг. Больные хорошо переносят препарат, он практически не вызывает осложнений. Налоксон применяют при любой тяжести опиатной интоксикации. Поскольку действие налоксона специфично, его можно использовать с дифференциально-диагностической целью для подтверждения или исключения опиоидного происхождения коматозного состояния и угнетения дыхания.

Флумазенил — специфический антагонист производных бензодиазепина, который применяют у больных с тяжелым отравлением бензодиазепинами, сопровождаемым комой. Препарат вводят в/в струйно в дозе 0,3–0,5 мг на изотоническом растворе

натрия хлорида. При отсутствии восстановления сознания в течение нескольких минут введение можно повторить в той же дозе. Максимальная разовая доза — 2 мг. Действие флумазенила также специфично, поэтому его можно использовать с целью дифференциальной диагностики острой интоксикации бензодиазепинами, опиоидами, этанолом и др. Противопоказания к введению препарата — комбинированные отравления бензодиазепиновыми производными и трициклическими антидепрессантами, а также случаи передозировки бензодиазепинов у больных эпилепсией.

Сохранная функция дыхания

При сохраненной функции дыхания лечение острой интоксикации психоактивными веществами целесообразно начинать с зондирования и промывания желудка. Эту процедуру проводят с целью дезинтоксикации и для профилактики регургитации и аспирации желудочного содержимого.

Перед промыванием необходимо очистить полость рта, глотки. Для промывания используют воду комнатной температуры, продолжают процедуру до полной прозрачности промывных вод.

После промывания необходимо ввести в полость желудка энтеросорбент (например 10–15 г повидона, разведенного водой).

В дальнейшем для коррекции нарушений водно-электролитного баланса и кислотно-основного равновесия проводят инфузионную терапию. Растворы для инфузии назначают обычно в объеме 20–40 мл/кг под контролем центрального венозного давления, водно-электролитного баланса, кислотно-основного равновесия и диуреза.

Конкретный выбор препаратов и растворов для инфузионной терапии следует строить с учетом существующих в данном конкретном случае нарушений.

Поскольку симптомы интоксикации могут нарастать, необходимо тщательно, в динамике наблюдать за состоянием жизненно важных функций и реагировать своевременным назначением терапии при их нарушении (**табл. 22.14**).

Таблица 22.14. Лечебные тактики в зависимости от клинической симптоматики

Клиническая симптоматика	Терапия
Депрессия дыхательного центра	Введение аналептиков: 2 мл 10% раствора прокаина с сульфокамфорной кислотой п/к, в/м или в/в медленно; 1–2 мл 25% раствора никетамида п/к, в/м или в/в медленно; 1 мл 20% раствора кофеина п/к
Отсутствие глоточных рефлексов	Интубация трахеи. Искусственная вентиляция легких
Острая и хроническая сердечная недостаточность	Введение сердечных гликозидов: • 1 мл 0,06% раствора коргликона в/в; • 1 мл 0,05% раствора строфантина К в/в. Введение симпатомиметиков: • допамин 100–200 мг в 200–400 мл изотонического раствора натрия хлорида в/в капельно медленно
Снижение артериального давления ниже 80 и 40 мм рт.ст.	Инфузионная терапия — введение коллоидных растворов. Введение препаратов кальция — 10 мл 10% раствора кальция глюконата. Введение глюкокортикоидов (при отсутствии эффекта): преднизолон в дозе 30–90 мг в/в
Повышение артериального давления выше 180 и 105 мм рт.ст.	Введение спазмолитиков: • 10–20 мл 25% раствора магния сульфата в/в медленно; • 2–4 мл 2% раствора папаверина в/в, в/м; • 2–4 мл 2% раствора дротаверина в/в, в/м
Нарушения сердечного ритма и проводимости	Капельная инфузия верапамила. Электроимпульсная терапия
Задержка мочи	Катетеризация мочевого пузыря

Таблица 22.14. Окончание

Клиническая симптоматика	Терапия
Олигурия и анурия	Введение петлевых диуретиков • фуросемид в дозе 20–40 мг/сут. Введение осмотических диуретиков. • маннитол 10–12 мл 20% раствора. Введение растворов, улучшающих клубочковую фильтрацию. • декстран. Введение препаратов комбинированного действия: • декстран
Психомоторное возбуждение	Введение бензодиазепинов: • диазепам 2–4 мл 0,5% раствор в/в медленно, в/м. Введение снотворных: • тиопентал натрия в дозе 200–300 мг в/м, в/в медленно крайне осторожно, подготовившись к проведению искусственной вентиляции легких
Судорожный припадок	Фиксация больного в положении с приподнятым головным концом. • предотвращение западения и прикусывания языка, • предупреждение возможных травм, регургитации, • восстановление проходимости дыхательных путей; • санация полости рта. Введение бензодиазепинов: • диазепам 0,5% раствор 2–4 мл в/в медленно; • бромдигидрохлорфенилбензодиазепин 0,1% раствор 2–4 мл в/в медленно Введение снотворных: • тиопентал натрия 200–300 мг в/м, в/в медленно. При резистентности к проводимой терапии вводят миорелаксанты: • суксаметония хлорид 2% 5 мл в/в. Проводят катетеризацию трахеи и искусственную вентиляцию легких. После купирования припадка вводят антиконвульсанты: • карбамазепин в дозе 200–700 мг/сут
Психотическое состояние	Транквилизаторы: • диазепам 0,5% раствор 2–4 мл в/в медленно. Антипсихотики: • галоперидол 5–10 мг; • хлорпромазин 50–200 мг. β-Адреноблокаторы (нельзя при зависимости от кокаина!): • пропранолол; • атенолол; • метопролол. α-Адреноблокаторы: • фентоламин**. Вазодилататоры: • нитропруссид натрия. Контроль температуры тела. Сердечный мониторинг
Предупреждение отека мозга	Магния сульфат 25% 10 мл в/в струйно. Фуросемид в дозе 10 мг в/в
Симптоматическая терапия (улучшение обменных процессов в центральной нервной системе, миокарде, паренхиматозных органах)	Ноотропы: • пирацетам 20% 20–60 мл в/в медленно или капельно; • полипептиды коры головного мозга 10 мг в/м. Гепатопротекторы: • адеметионин 800 мг в/в; • тиоктовая кислота 400 мг в/в капельно. Витамины и метаболические средства: • инозин 2% 5–10 мл в/в капельно; • этилметилгидроксипиридина сукцинат 5% 1–2 мл в/в капельно; • метадоксил 300–600 мг в/м, в/в; • тиамин 5% 2–4 мл в/м, в/в капельно; • пиридоксин 5% 5–8 мл в/м, в/в капельно; • никотиновая кислота 0,1% 1–2 мл в/м; • аскорбиновая кислота 5% 5–10 мл в/м, в/в капельно

В/в — внутривенно, в/м — внутримышечно, п/к — подкожно.

Осложнения и побочные эффекты лечения

- При введении налоксона больным с аспирационным синдромом при длительной гипоксии можно получить нежелательный эффект в виде выраженного психомоторного возбуждения и отека легких через 30–60 мин.
- При введении флумазенила в дозах более 10 мг возможно развитие побочных эффектов в виде тошноты, рвоты, выраженной тревоги.
- При острой интоксикации кокаином нельзя вводить β-адреноблокаторы, так как на их фоне преобладает активность α-адренорецепторов, что усугубляет артериальную гипертензию. Они могут усиливать индуцированную кокаином стенокардию, а также вызывать бронхоспазм и провоцировать приступы астмы (противопоказаниями также служат сопутствующие заболевания бронхолегочной системы — бронхиальная астма, хронический бронхит, эмфизема легких).

Прогноз

Прогностические критерии острых отравлений обычно связаны с данными клинической токсикометрии, на основании которых выделяют три основных уровня взаимодействия ядов с организмом:

- при пороговой концентрации токсичного вещества в крови появляется начальная клиническая симптоматика заболевания с благоприятным прогнозом;
- при критической концентрации токсического вещества развивается неотложное состояние, требующее проведения экстренных лечебных мероприятий, от эффективности которых во многом зависит исход;
- при смертельной концентрации токсического вещества наблюдается крайнее истощение компенсаторных возможностей организма, определяющее обычно неблагоприятный прогноз с учетом различной индивидуальной резистентности к яду.

Возможные и наиболее частые осложнения при острой интоксикации различными видами психоактивных веществ представлены в **табл. 22.15**.

Медикаментозная терапия неоднократного употребления с вредными последствиями

Коды по МКБ-10

- F10.1. Неоднократное употребление алкоголя с вредными последствиями.
- F11.1. Неоднократное употребление опиоидов с вредными последствиями.
- F12.1. Неоднократное употребление каннабиноидов с вредными последствиями.
- F13.1. Неоднократное употребление седативных или снотворных веществ с вредными последствиями (F13.-«Т», F13.-«Н»).
- F14.1. Неоднократное употребление кокаина с вредными последствиями.
- F15.1. Неоднократное употребление других стимуляторов, включая кофеин.

Таблица 22.15. Возможные и наиболее частые осложнения при острой интоксикации различными видами психоактивных веществ

Алкоголь	Судорожное состояние Центральное нарушение дыхания Экзотоксический шок Диплопия Нарушения сердечного ритма и проводимости Острая почечная недостаточность Острая печеночная недостаточность Острая энцефалопатия Острое психотическое состояние Кома

Таблица 22.15. Окончание

Опиаты	Судорожное состояние Центральное нарушение дыхания Экзотоксический шок Отек легких Острая почечная недостаточность Кома
Каннабиноиды	Судорожное состояние Острое психотическое состояние
Седативные и снотворные	Судорожное состояние Центральное нарушение дыхания Экзотоксический шок Отек легких
Кокаин	Лихорадка Острое психотическое состояние
Другие стимуляторы, включая кофеин	Лихорадка Острое психотическое состояние
Галлюциногены	Лихорадка Нарушения сердечного ритма и проводимости Острое психотическое состояние Острая печеночная недостаточность Острая почечная недостаточность
Табак	Судорожное состояние Острое психотическое состояние Кома
Летучие растворители	Судорожное состояние Центральное нарушение дыхания Экзотоксический шок Нарушения сердечного ритма и проводимости Диплопия Острая почечная недостаточность Острая печеночная недостаточность Острая энцефалопатия Острое психотическое состояние Кома

с вредными последствиями (F15.-«Т»; F15.-«Н»).

- F16.1. Неоднократное употребление галлюциногенов с вредными последствиями (F16.-«Т»; F16.-«Н»).
- F17.1. Неоднократное употребление никотина с вредными последствиями.
- F18.1. Неоднократное употребление летучих растворителей с вредными последствиями (F18.-«Т»; F18.-«Н»).
- F19.1. Неоднократное сочетанное употребление наркотиков и других психоактивных веществ (F19.-«Т»; F19.-«Н»).

Клинические рекомендации

Задачи терапии — формирование установок на отказ от употребления психоактивных веществ.

Тактика терапии включает проведение целенаправленной психотерапии и симптоматической терапии.

Критерий эффективности лечения — стабилизация психофизического состояния больного.

Общий алгоритм лечебных мероприятий:

- проведение планового психотерапевтического лечения;
- коррекция соматических и психопатологических нарушений.

Как правило, неоднократное употребление с вредными последствиями характерно для детей, подростков, лиц молодого возраста. По классификационным признакам заболевание еще не сформировано: нет патологического влечения (психической зависимости) и, тем более,

абстинентных расстройств (физической зависимости). Тем не менее, употребление психоактивных веществ приближается к систематическому приему, и уже появляются соматические и социальные нарушения.

Основную роль в лечении играют психотерапия и профилактические мероприятия. Основная задача — сформировать у пациента установки на отказ от употребления психоактивных веществ.

Условно можно выделить несколько составляющих проводимой психотерапии.

- **Информация**. Пациенту предоставляют информацию о психоактивном веществе, наносимом вреде, негативных последствиях и исходах заболевания. Предполагается, что знания о влиянии вещества на организм, деградации личности, соматических заболеваниях, связанных с хроническим употреблением данным веществом, — эффективное средство для изменений поведения. Несмотря на кажущуюся простоту и понятность, предоставляемая информация должна быть строго дифференцирована в зависимости от пола, возраста, социальных и экономических условий, характерных для целевых групп.
- **Работа с личностью**. Как правило, помимо биологического (наследственного, генетического) субстрата, в формировании синдрома зависимости огромную роль играет личностная предиспозиция. Зависимость от психоактивных веществ чаще всего развивается у личностей, имеющих низкую самооценку, слабо развитые навыки принятия решений, трудности в выражении и распознавании эмоций. Основное внимание уделяют определению значимых личностных ценностей, развитию навыков принятия решений, распознавания и выражения эмоций, поведения в стрессовых ситуациях.
- **Тренинг поведенческих навыков**. Преимущественными техниками в данном случае могут быть ролевые игры и техники усиления определенных видов социального поведения. Работа направлена на повышение устойчивости к различным социальным влияниям, в том числе к употреблению психоактивных веществ.

В настоящее время известны и используются практически 400 разновидностей психотерапии для взрослых пациентов и около 200 — для детей и подростков. В настоящее время в России пока не существует единого стандарта психотерапевтического лечения болезней зависимости. Считается, что более эффективны при алкогольной зависимости следующие виды психотерапии:

- когнитивно-поведенческая психотерапия;
- психодинамически ориентированная (личностно-, инсайт-ориентированная) психотерапия;
- гуманистическая психотерапия (социотерапевтические и духовно-ориентированные формы);
- аверсивная психотерапия зависимости от алкоголя;
- семейная психотерапия.

При зависимости от наркотиков более эффективны мотивационная психотерапия (мотивационное интервью) и когнитивно-поведенческая психотерапия. Менее эффективны гуманистическая и семейная формы психотерапии.

Применение лекарственных средств связано, как правило, с проявлениями постинтоксикационного синдрома. Возможна коррекция аффективного фона. Именно поэтому основные лекарственные средства включают витамины, ноотропы, гепатотропы, аминокислоты и их производные, инфузионные растворы, симптоматические лекарственные средства, бензодиазепины и антидепрессанты.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Осложнения и побочные эффекты лечения связаны со следующими факторами:

- развитие побочных эффектов/осложнений назначаемых лекарственных средств;
- превышение терапевтической дозы препарата;

- неверно подобранная длительность терапии;
- игнорирование перекрестной толерантности к психоактивным веществам и лекарственным средствам.

Подробнее об осложнениях *см. в предыдущем разделе*

Прогноз

При формировании твердых установок на отказ от употребления психоактивных веществ прогноз положительный.

Медикаментозная терапия синдрома зависимости

Коды по МКБ-10

- F10.2. Синдром зависимости от алкоголя.
- F11.2. Синдром зависимости от опиоидов.
- F12.2. Синдром зависимости от каннабиноидов.
- F13.2. Синдром зависимости от седативных или снотворных веществ (F13.-«Т»; F13.-«Н»).
- F14.2. Синдром зависимости от кокаина.
- F15.2. Синдром зависимости от других стимуляторов, включая кофеин (F15.-«Т»; F15.-«Н»).
- F16.2. Синдром зависимости от галлюциногенов (F16.-«Т»; F16.-«Н»).
- F17.2. Синдром зависимости от никотина.
- F18.2. Синдром зависимости от летучих растворителей (F18.-«Т»; F18.-«Н»).
- F19.2. Синдром зависимости, связанный с сочетанным употреблением наркотиков и других психоактивных веществ (F19.-«Т»; F19.-«Н»).

Клинические рекомендации

Задачи терапии:

- подавление синдрома патологического влечения;
- терапия соматоневрологических последствий хронической интоксикации психоактивным веществом.

Тактика терапии включает проведение комплексного медикаментозного и психотерапевтического лечения.

Критерий эффективности лечения — стабилизация психофизического состояния больного.

Общий алгоритм лечебных мероприятий:

- назначение психофармакотерапии по показаниям;
- назначение терапии, направленной на соматические нарушения;
- назначение специфических средств
- проведение психотерапии;
- мониторинг состояния.

Терапия синдрома зависимости — процесс многоэтапный, комплексный, индивидуальный и длительный. Учитывая, что общие подходы к формированию терапевтической программы, вопросы терапии абстинентного синдрома и его осложнений, а также психотических состояний и амнестического синдрома изложены в соответствующих главах, сосредоточимся на конкретных мишенях терапии — синдроме патологического влечения и последствиях хронической интоксикации психоактивным веществом. Именно эффективное купирование вышеозначенных нарушений создает предпосылки к формированию ремиссии заболевания. В целом, речь идет о втором и третьем этапах терапевтического процесса, когда преобладают аффективные, астенические, поведенческие расстройства, являющиеся в большинстве случаев проявлениями синдрома патологического влечения. Стабильную платформу для длительного лечения можно создать, лишь в значительной степени снизив эти проявления. Лекарственные средства, применяемые на этапах противорецидивной и стабилизирующей терапии, можно разделить на три группы:

- психотропные препараты (применяют как в психиатрии, так и в наркологии);
- специфические препараты (применяют преимущественно в наркологии);
- системные (соматические) препараты (применяют в терапии, наркологии).

Психотропные препараты

Применение антидепрессантов становится терапией выбора при наличии аффективных (депрессивных) расстройств

в структуре патологического влечения к психоактивному веществу (**табл. 22.16**).

При выборе антидепрессанта предпочтение следует отдавать препаратам, обладающим, наряду с тимолептическим, седативным или сбалансированным действием. Некоторые антидепрессанты можно вводить внутримышечно, в частности амитриптилин, имипрамин, кломипрамин, мапротилин, а затем переходить на прием внутрь.

В случае использования антидепрессантов следует понимать, что речь идет о купировании синдрома патологического

Таблица 22.16. Антидепрессанты, рекомендуемые к использованию в наркологической практике*

Лекарственное средство	Показания (степень доказательности)	Дозы и применение
Амитриптилин	Тревожно-депрессивные состояния, ажитация, собственно депрессивные проявления при алкогольной зависимости и наркомании	25–200 мг, средняя суточная доза — 75–100 мг
Имипрамин	Астенодепрессивные состояния, сопровождаемые моторной и идеаторной заторможенностью, снижением побудительной активности, бездеятельностью, в структуре постабстинентных расстройств при опийной зависимости (В). Алкогольная депрессия. Синдром отмены кокаина (В)	25–250 мг, средняя суточная доза — 75–150 мг
Кломипрамин	Депрессивные состояния у больных с алкогольной зависимостью (В). В комплексной терапии постабстинентных расстройств при опиоидной зависимости, зависимости от амфетаминов, кокаинизме (В). Патологическое влечение к психоактивным веществам, проявляющееся компульсивными расстройствами и навязчивостями (В)	75–250 мг, средняя суточная доза — 75–150 мг
Мапротилин	Абстинентные и постабстинентные аффективные нарушения у больных с алкогольной зависимостью и наркоманией, в том числе амфетаминовая и кокаиновая зависимость (В)	25–225 мг, средняя суточная доза — 50–75 мг
Миансерин	Абстинентные (С) и постабстинентные аффективные нарушения у больных с алкогольной зависимостью и наркоманией (В). Диссомнические расстройства у больных с алкогольной зависимостью (В)	30–90 мг, оптимальная доза — 60 мг
Пипофезин	Аффективные нарушения легкой и умеренной степени выраженности с преобладанием тревоги у больных с алкогольной зависимостью и наркоманией (В)	50–200 мг, средняя суточная доза — 75–150 мг
Тразодон	Неглубокая алкогольная депрессия (В). Комплексная терапия абстинентных и постабстинентных нарушений при опийной наркомании (В); зависимость от бензодиазепинов (В). В комплексной терапии постабстинентных расстройств при зависимости от амфетаминов (В). Диссомнические расстройства у наркологических больных (В)	50–600 мг, средняя суточная доза — 225–450 мг
Моклобемид	Депрессия с адинамией и заторможенностью у больных с алкогольной зависимостью (В). Неглубокие аффективные расстройства в структуре опиоидной зависимости и злоупотребления амфетаминами (В). Ипохондрические расстройства в структуре ремиссии алкогольной зависимости	300–600 мг, средняя суточная доза — до 600 мг
Пирлиндол	Алкогольный абстинентный синдром (С). Депрессии и тревожно-депрессивные расстройства у больных с алкогольной зависимостью (В). Комплексная терапия постабстинентных нарушений опиоидной и психостимуляторной зависимости (В)	50–300 мг, средняя суточная доза — 50–150 мг
Пароксетин	Депрессивные состояния обсессивно-компульсивного, фобического и тревожного характера у больных с алкогольной зависимостью (А)	10–60 мг, средняя суточная доза — 10–20 мг

Таблица 22.16. Психотропные [illegible] зависимости)

[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	25–200 мг [illegible]
[illegible]	[illegible]	50–200 мг, [illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible] — 50–150 мг
[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible] доза — 80 мг
[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible] максимальная доза — 40 мг
[illegible]	[illegible]	[illegible] максимальная доза — 40 мг
[illegible]	[illegible]	[illegible] средняя суточная доза — 800–1600 мг
Венлафаксин	Депрессия у больных с алкогольной зависимостью и наркоманией (В)	75–225–375 мг средняя суточная доза — 75–225 мг
[illegible]	[illegible] алкогольной зависимостью и наркоманией (В)	60–120 мг в день

* Данные Формуляра лекарственных средств (Федерального руководства), 2012 г. Степени убедительности доказательств: А — доказательства убедительны (есть веские доказательства предлагаемому утверждению); В — относительная убедительность доказательств (есть достаточно доказательств в пользу того, чтобы рекомендовать данное предложение); С — достаточных доказательств нет (имеющихся доказательств недостаточно для вынесения рекомендации, но рекомендации могут быть даны с учетом иных обстоятельств).

влечения, т.е. депрессивной симптоматики в его структуре. Важно отметить, что эффект редукции влечения к психоактивному веществу возникает уже в первые несколько дней приема антидепрессантов, задолго до того, как развивается их антидепрессивное действие. Таким образом, подавление патологического влечения к психоактивным веществам — их вполне самостоятельное свойство (Альтшулер В.Б., 2009 г.). Быстрый терапевтический эффект достигается также при капельном внутривенном введении антидепрессантов: имипрамина (150–200–300 мг/сут), амитриптилина (75–100 мг/сут), мапротилина (до 80–100 мг). Всю суточную дозу можно вводить один раз медленно, в течение 1,5–2 ч. Можно проводить от 1–2 до 7–10 таких процедур. Капельницы лучше ставить в вечернее время (амитриптилин, мапротилин), но можно и в дневное (имипрамин). Следует помнить, что все манипуляции, связанные с внутривенным введением препаратов, в том числе и капельным методом, могут обострять влечение к психоактивному веществу, поэтому назначать их следует только при наличии строгих показаний.

Следует отметить, что антидепрессанты применяют на всех этапах лечения болезней зависимости. Антидепрессанты

с наличием холинолитического действия не используют при абстинентных синдромах. При выраженных депрессивных нарушениях, расстройствах сна предпочтение отдают селективным ингибиторам обратного захвата серотонина (СИОЗС) и серотонина и норадреналина (СИОЗСН) как более безопасным лекарственным средствам.

Антипсихотики

Антипсихотики применяют при обострениях первичного патологического влечения к психоактивному веществу. Среди них предпочтительны те, которые в относительно меньшей мере вызывают побочные экстрапирамидные эффекты. Антипсихотики, используемые в наркологической практике, приведены в **табл. 22.17**.

Основные показания к назначению антипсихотиков в наркологической практике

- Выраженное влечение к психоактивному веществу. В зависимости от преобладания в клинической картине проявлений того или иного компонента влечения выбирают и антипсихотический препарат. Препараты используют для купирования выраженных идеаторных расстройств, напряженности аффекта, психопатоподобных (поведенческих) расстройств, психомоторного возбуждения в структуре актуализации синдрома патологического влечения.
- Купирование опийного абстинентного синдрома.
- Некоторые неотложные состояния (психозы и др.).

Таблица 22.17. Рекомендуемые к использованию в наркологической практике антипсихотики*

Лекарственное средство	Показания (степень доказательности)	Дозы и применение
Алимемазин	Невротические, неврозоподобные и психопатоподобные состояния, тревожно-депрессивное состояние у больных алкогольной зависимостью (А) и наркоманией (В). У больных алкогольной зависимостью с целью купирования нарушений сна (А)	5–80 мг; снотворная доза — 5–10 мг; анксиолитическая доза — 60–80 мг
Галоперидол	Алкогольные психозы, в том числе токсические (А). Психозы, вызванные психостимуляторами, такими как амфетамины, кокаин (В). Болевой синдром при опийном абстинентном синдроме (В). Аггравационные и сверхценные (в том числе ипохондрические) образования при алкогольной зависимости и наркомании (В)	1,5–20 мг
Галоперидол пролонгированная форма	Поддерживающая противорецидивная терапия при алкогольной зависимости и наркомании (В)	25–75 мг 1 раз в 4 нед
Дроперидол	Алкогольный делирий (В)	2,5–5 мг
Зуклопентиксол	Состояние тревоги, ипохондрические и другие сверхценные образования, раздражительность, конфликтность, патологические влечения и аддиктивные тенденции в поведении, развивающиеся в структуре постабстинентных расстройств у больных наркоманией (В)	25–100 мг внутрь; 50–150 мг в/м
Зуклопентиксол пролонгированная форма	Поддерживающая противорецидивная терапия при наркоманиях (В)	200–400 мг в/м 1 раз в 4 нед
Кветиапин	Алкогольные психозы, в том числе токсические (В). Психозы, вызванные психостимуляторами, такими как амфетамины, кокаин (В). Психопатоподобная симптоматика у больных с опийной наркоманией и полинаркоманией (В)	50–600 мг
Клозапин	Купирование психомоторного возбуждения (А), аффективной напряженности, снижение агрессии и асоциальных тенденций у больных наркоманией (В). Стойкие нарушения сна у зависимых от опиоидов лиц (В)	12,5–100 мг средняя суточная доза

Таблица 22.17. Окончание

Лекарственное средство	Показания (степень доказательности)	Дозы и применение
Левомепромазин	Алкогольные психозы (В). Абстинентные и диссомнические расстройства у больных с опиоидной зависимостью (В). Психозы, вызванные психостимуляторами (В)	25–100 мг
Перициазин	Психопатоподобные состояния, повышенная раздражительность, конфликтность, враждебность и агрессия при алкогольной зависимости и наркомании (В)	3–30 мг
Перфеназин	Алкогольные психозы (В). Абстинентные и диссомнические расстройства у больных с опиоидной зависимостью (В)	4–16 мг
Прометазин	Алкогольные психозы (В)	25–100 мг
Рисперидон	Психопатоподобная симптоматика у больных с опийной наркоманией и полинаркоманией (В). Острые и хронические психозы, связанные с приемом кокаина и амфетаминов (В)	2–4 мг
Сульпирид	Алкогольная зависимость и наркомания, сопровождаемые вялостью, заторможенностью, анергией, аффективными расстройствами (В). Явления психофизической угнетенности у больных со злоупотреблением психостимуляторами (В). При явлениях агравации в поведении у больных с наркомзнией. В качестве поддерживающей терапии при алкогольной зависимости (В)	100–600 мг
Тиаприд	Психомоторное возбуждение и вегетативные нарушения при алкогольном психозе (А), абстинентный синдром у больных с алкогольной и опийной зависимостью (А). Дисфорические и поведенческие расстройства (с импульсивностью и агрессивностью) у больных наркоманией (А). Длительный прием в противорецидивных программах терапии наркомании	100–800 мг
Тиоридазин	Психические, эмоциональные расстройства, сопровождаемые страхом, напряжением, возбуждением у больных алкогольной зависимостью и наркоманией (В). У больных опийной наркоманией с целью купирования конфликтности и агрессии, дисфорических расстройств (В). Отдаленные этапы лечения кокаинизма (В)	50–150 мг
Трифлуоперазин	Патологические мотивации, кататимные образования и установочные формы поведения у больных наркоманией (В). Депрессивные и адинамические расстройства в структуре отсроченных постабстинентных нарушений (В). Купирование алкогольных и токсических психозов, в том числе вызванных амфетаминами и кокаином (В). Аддиктивные нарушения на фоне эндогенных психических заболеваний, например вторичной алкогольной зависимости (В)	5–15 мг
Хлорпромазин	Алкогольные психозы (А). Патологическое алкогольное опьянение (В). Абстинентные и диссомнические расстройства у больных с опиоидной зависимостью (А)	25–150 мг
Хлорпротиксен	Алкогольные психозы (В). Аффективная напряженность у больных с алкогольной зависимостью и наркоманией (В). Длительный прием в противорецидивных программах терапии алкогольной зависимости и наркомании (В)	15–150 мг
Флупентиксол	Алкогольные психозы (В). Аффективная напряженность, тревога у больных с алкогольной зависимостью и наркоманией (В)	3–150 мг

* Данные Формуляра лекарственных средств (Федерального руководства), 2012 г. Степени убедительности доказательств: А — доказательства убедительны (есть веские доказательства предлагаемому утверждению); В — относительная убедительность доказательств (есть достаточно доказательств в пользу того, чтобы рекомендовать данное предложение); С — достаточных доказательств нет (имеющихся доказательств недостаточно для вынесения рекомендации, но рекомендации могут быть даны с учетом иных обстоятельств)

Общие противопоказания к назначению антипсихотиков

- Наркотическая или алкогольная интоксикация тяжелой степени. При интоксикации психостимуляторами и галлюциногенами, при психомоторном возбуждении, сопровождаемом галлюцинаторно-параноидной симптоматикой, необходимо оценить соотношение «вред–польза».
- Любой вид сопора и комы.
- Тяжелые заболевания печени и почек.
- Нарушения функций органов кроветворения.
- Сердечно-сосудистая и легочная недостаточность.
- Прогрессирующие системные заболевания головного и спинного мозга.
- Лихорадочные состояния.
- Антипсихотики с холинолитической активностью противопоказаны при закрытоугольной глаукоме и аденоме предстательной железы.

При отсутствии противопоказаний используют пролонгированные формы антипсихотических препаратов. Среди препаратов пролонгированного действия наиболее эффективны следующие:

> ***Галоперидол** в форме деканоата в дозе 25–50 мг (0,5–1 мл) в/м 1 раз в 3–4 нед.*
>
> ***Флуфеназин** в форме деканоата в дозе 25 мг (1 мл 2,5% раствора) 1 раз в 3–4 нед в/м.*
>
> ***Зуклопентиксол** в форме деканоата в дозе 200–500 мг в/м 1 раз в 2–4 нед.*

Это обеспечивает непрерывность терапевтического воздействия, что, в конечном итоге, определяет общую эффективность лечебного процесса.

На этапе становления ремиссии более широко используют тимонейролептики: тиоридазин, перициазин и некоторые другие. Тиоридазин обладает избирательной антипсихотической активностью и адресуется в основном к состояниям тревоги, страха, выраженной напряженности. Психотропная активность тиоридазина направлена не столько на тяжелые психотические состояния, сколько на разнообразные психопатологические проявления более легкого регистра. В лечении наркоманий его используют для снятия дисфорических расстройств и коррекции поведения больных. В зависимости от выраженности у больных тревоги, возбуждения, ипохондрических расстройств, нарушений поведения, препаратом выбора может быть перициазин. Для коррекции поведения больных, купирования раздражительности, дисфории рекомендован также зуклопентиксол. Побочные действия зуклопентиксола менее выражены, чем у других нейролептических средств, применяемых в наркологии.

Эффективно применение сульпирида. Как известно, сульпирид сочетает свойства как нейролептических, так и тимоаналептических средств. Его нейролептический эффект объясняется тем, что он является селективным антагонистом дофаминовых рецепторов. Его называют поливалентным препаратом, тимонейролептиком, нейролептиком с тимоаналептическими свойствами. Причем антипсихотическое действие сульпирида, хотя и не является в значительной степени выраженным, но обладает широким спектром. Все эти свойства препарата можно использовать в практике лечения наркоманий. Считается, что у сульпирида преобладает стимулирующий эффект, активирующее действие, поэтому вначале его использовали преимущественно при апатических депрессивных состояниях, при эфедрон-первитиновом абстинентном синдроме. В дальнейшем выяснилось, что сульпирид весьма эффективен и при опиатной зависимости. Он оказывает антидепрессивное действие, а также способствует купированию дисфорических расстройств в тех случаях, когда они не сопровождаются выраженным психомоторным возбуждением. Кроме того, сульпирид в известной мере способствует подавлению патологического влечения к наркотикам. Считается, что препарат почти не вызывает нейролептических расстройств, затем не менее в ряде случаев у больных с зависимостью от опиатов может наблюдаться нейролептический синдром при назначении даже не очень высоких доз сульпирида.

Большинство наркологических больных переносят терапию нейролептическими препаратами сравнительно хорошо. Это связано с назначением невысоких и средних доз, необходимых для получения

терапевтического результата, а также с тем, что режим индивидуального приема составляет большинство случаев лишь 1–3 нед. Кроме того, широкое внедрение в клиническую практику атипичных антипсихотиков позволяет в значительной степени сократить количество и выраженность побочных эффектов и избежать осложнений. Чаще всего побочные эффекты нейролептической терапии исчерпываются преходящей ригидностью мышц, выраженным тремором и сухостью во рту. Тем не менее назначать антипсихотические препараты необходимо строго в соответствии со следующими требованиями:

- наличие определенных, диагностически подтвержденных признаков патологического влечения;
- динамическое наблюдение симптоматики влечения с «маневрированием» дозами препаратов (повышение, понижение, прекращение);
- применение при возникновении побочных экстрапирамидных эффектов соответствующей терапии, в том числе препаратов-корректоров;
- учет противопоказаний (признаки органической недостаточности головного мозга);
- контроль состояния крови;
- недопустимость хронического или профилактического (без видимой терапевтической «мишени») лечения неопределенной длительности.

Антиконвульсанты

С целью купирования обострения и дальнейшей терапии интоксикации рассмотрим к использованию также антиконвульсанты, применяемые также в качестве стабилизаторов настроения (см. гл. 22.1). В отличие от больших доз эти препараты не вызывают побочных эффектов, но следует учитывать возможность непереносимости и токсических влияний на кровь.

Из используемых в наркологической практике антиконвульсантов наиболее выраженным нормотимическим действием обладает ламотриджин. Соли лития хоть и имеют прямые показания к использованию при алкогольной зависимости, в настоящее время практически не применяются в связи с высокой вероятностью развития побочных эффектов.

Помимо психотропных препаратов для купирования последствий хронической интоксикации обязательно используют ноотропное, гепатотропное и симптоматическое лечение на всех этапах терапевтического процесса.

Ноотропы (нейрометаболические стимуляторы, церебропротекторы)

Клинически нейрометаболические стимуляторы способны оказывать психостимулирующее, антиастеническое, седативное, антидепрессивное, анти-

Таблица 22.18. Рекомендуемые к использованию в наркологической практике антиконвульсанты*

Лекарственное средство	Показания (степень доказательности)	Дозы и применение
Лития карбонат	Профилактика и лечение аффективных нарушений у больных с алкогольной зависимостью (В)	По инструкции
Карбамазепин	Алкогольный абстинентный синдром; предупреждение развития алкогольного делирия; комплексная терапия наркотической и алкогольной зависимости (В); дисфорические расстройства у больных с алкогольной зависимостью и наркоманией (В)	100–600 мг
Ламотриджин	Профилактика и лечение эпилептиформных и аффективных нарушений у больных с алкогольной зависимостью (В)	200 мг

* Данные Формуляра лекарственных средств (Федерального руководства), 2012 г. Степени убедительности доказательств: А — доказательства убедительны (есть веские доказательства предлагаемому утверждению), В — относительная убедительность доказательств (есть достаточно доказательств в пользу того, чтобы рекомендовать данное предложение); С — достаточных доказательств нет (имеющихся доказательств недостаточно для вынесения рекомендации, но рекомендации могут быть даны с учетом иных обстоятельств)

эпилептическое, собственно ноотропное, мнемотропное, адаптогенное, вазовегетативное, антипаркинсоническое, антидискинетическое действие, а также повышать уровень бодрствования и ясность сознания. Независимо от регистра нарушения психической деятельности, их основное действие адресуется к острой и резидуальной органической недостаточности ЦНС. Избирательное терапевтическое действие они оказывают на когнитивные расстройства. Некоторые нейрометаболические стимуляторы (никотиноил гамма-аминомасляная кислота, гопантеновая кислота, этилметилгидроксипиридина сукцинат) обладают седативными или транквилизирующими свойствами, но большинство препаратов (меклофеноксат, этилтиобензимидазол, пиритинол, пирацетам, гамма-аминомасляная кислота) — психостимулирующими. Церебролизин обладает нейроспецифической активностью, аналогичной таковой естественных факторов нейронального роста, повышает эффективность аэробного энергетического метаболизма в мозге, улучшает внутриклеточный синтез белка в развивающемся и стареющем мозге.

По преобладающим эффектам в спектре фармакотерапевтической активности ноотропы могут быть разделены на три группы.

- Препараты, оказывающие действие на интеллектуально-мнестические функции, — пирацетам, оксирацетам*, анирацетам*, этирацетам*, меклофеноксат, клергил*, пиритинол, карбацетам*, нооглютил*, этимизол**, препараты кортикотропина и вазопрессин.
- Препараты, воздействующие на устойчивость мозга к повреждающим факторам, — гамма-аминомасляная кислота, гопантеновая кислота, аминофенилмасляная кислота.
- Препараты, воздействующие на церебральное кровообращение, — циннаризин, винпоцетин, винкамин, пентоксифиллин.

Ноотропные препараты применяют на всех этапах терапевтического процесса.

При купировании абстинентных синдромов ноотропы используют в дополнение к проводимой дезинтоксикационной терапии. Они способны ослаблять алкогольную и наркотическую интоксикацию. Например, наибольшим антиалкогольным влиянием обладают «энергезирующие» ноотропы (пирацетам, меклофеноксат, пиритинол) и ГАМКергические вещества (никотиноил гамма-аминомасляная кислота, аминофенилмасляная кислота и др.). Как правило, ко 2–3-му дню лечения под их влиянием уменьшаются тяжесть в голове, вялость, слабость, разбитость, появляется ощущение «ясности мысли», исчезает суетливость и тревожность.

Особое место в наркологической клинике занимает пирацетам. Его используют для уменьшения тяжести алкогольной интоксикации, при пределириозных состояниях и алкогольных делириях.

В постабстинентном периоде многие исследователи отмечают выраженное воздействие ноотропов на астенические и астенодепрессивные расстройства: физическую и психическую утомляемость, быструю истощаемость, общую слабость, вялость, пониженный фон настроения с эмоциональной лабильностью, чувством апатии. Такие состояния развиваются, как правило, после тяжелого абстинентного синдрома и перенесенных психозов. Улучшение состояния отмечается уже на 3–4-е сутки применения ноотропной терапии, однако для закрепления достигнутых результатов необходимо поддерживающее лечение еще в течение 2–3 нед. Собственно ноотропный эффект препаратов достигается к 2–3-й неделе приема. Он проявляется в улучшении концентрации внимания, памяти, быстром пробуждении по утрам с ощущением бодрости, готовности к работе, повышением работоспособности и переносимости физических и психических нагрузок. Коррекция функций памяти и внимания на этом этапе способствует не только адекватной интеллектуальной переработке информации, но и преодолению алкогольной анозогнозии.

В периоды длительного воздержания актуализация патологического влечения к психоактивным веществам сопровождается различными аффективными нарушениями. Если в клинической кар-

...преобладают расстройства астено-депрессивного круга, тоскливость, апатия, церебрастенические жалобы, то наиболь-шего терапевтического эффекта можно достичь именно при назначении ноотро-пов, особенно в комплексе с другими пси-хотропными средствами.

Механизм действия ноотропов обу-словливает их максимальную активность при развитии психоорганического синдро-ма с признаками интеллектуально-мне-стического снижения.

Ноотропы, рекомендуемые к использо-ванию в наркологической практике, пред-ставлены в **табл. 22.19**.

Гепатотропные препараты

Гепатотропы включают в терапевтиче-ские программы при лечении зависимо-сти от всех видов психоактивных веществ и на всех этапах лечебного процесса. От-личий в показаниях, дозах, применении, противопоказаниях нет.

Из гепатотропных препаратов наибо-лее часто используют урсодезоксихолевую кислоту, адеметионин, тиоктовую кисло-ту, орнитин.

Большое место в терапевтических про-граммах занимают препараты с антиок-сидантной и гепатопротективной актив-ностью. К их числу относят тиоктовую

Таблица 22.19. Рекомендуемые к использованию в наркологической практике ноотропы*

Лекарственное средство	Показания (степень доказательности)	Дозы и применение
Пирацетам	Комплексная терапия купирования острых, в том числе ургентных явлений алкогольного абстинентного синдрома, при выражен-ных церебральных сосудистых расстройствах. Явления астении, интеллектуально-мнестические нарушения психической деятель-ности (А), патологическое влечение к алкоголю при алкогольной зависимости (В)	Разовая доза — 400–1200 мг; средняя суточ-ная — 2400–3200 мг
Гамма-аминомасляная кислота	Алкогольные энцефалопатии (В), полиневриты, слабоумие (В)	Средняя суточ-ная доза — 3000–3750 мг
Никотиноил гам-ма-аминомасля-ная кислота	Комплексная терапия купирования острых, в том числе ургентных, явлений алкогольного абстинентного синдрома (В). Состояния тревоги, страха, повышенной раздражительности у больных с алкогольной зависимостью (В)	Разовая доза — 20–50 мг; сред-няя суточная — 40–300 мг
Пиритинол	Комплексная терапия при неглубокой депрессии с явлениями заторможенности, астенические состояния, адинамия, неврозо-подобные расстройства у больных с алкогольной зависимостью, явлениях алкогольной энцефалопатии (В). Комплексная терапия постабстинентных расстройств у больных опийной наркоманией, зависимости от психостимуляторов (В)	Средняя суточ-ная доза — 200–600 мг
Церебролизин	Явления алкогольной энцефалопатии (В)	Только паренте-рально: внутри-мышечно 1–5 мл, внутривенно 10–60 мл. Курс лечения — еже-дневно в течение 4 нед
Этилметилгидро-ксипиридина сукцинат	Алкогольный абстинентный синдром (В)	50–300 мг, максимальная доза — 800 мг

* Данные Формуляра лекарственных средств (Федерального руководства), 2012 г. Степени убедительности доказательств: А — доказательства убедительны (есть веские доказательства предлагаемому утверждению); В — относительная убедительность доказательств (есть достаточно доказательств в пользу того, чтобы рекомендовать данное предложение); С — достаточных доказательств нет (имеющихся доказательств недо-статочно для вынесения рекомендации, но рекомендации могут быть даны с учетом иных обстоятельств)

кислоту, метадоксил, этилметилгидроксипиридина сукцинат. Тиоктовая кислота существует в двух формах — парентеральной и пероральной. Парентеральное применение тиоктовой кислоты в терапии абстинентных синдромов, в частности алкогольного, в дозе 600 мг (24 мл на 400 мл изотонического раствора натрия хлорида) оказывает выраженное детоксикационное действие. Гепатотропный эффект и влияние на алкогольную полинейропатию проявляется при приеме препарата в дозе 200 мг курсом не менее месяца.

Метадоксил в настоящее время также успешно используют в комплексной терапии широкого круга вегетосоматических расстройств, наблюдаемых при алкогольном абстинентном синдроме, поражений печени алкогольного генеза и алкогольной полинейропатии. Рекомендованные дозы метадоксила:

- купирование алкогольного абстинентного синдрома — по 300 мг (5 мл) внутривенно капельно в 0,9% растворе натрия хлорида;
- терапия нарушений функций печени алкогольного генеза (алкогольная болезнь печени) — 1500 мг в сутки;
- при алкогольной полинейропатии — 1000 мг/сут.

Этилметилгидроксипиридина сукцинат в комплексной терапии более эффективно влияет на редукцию синдрома патологического влечения (аффективных и идеаторных расстройств), обладает стресспротективными и мембранопротективными свойствами, а также антиоксидантной активностью.

Применяют его парентерально (внутримышечно и внутривенно) и внутрь. Начальная доза составляет 50–100 мг 1–3 раза в сутки. Максимальная доза может доходить до 800 мг.

Для получения стойкого терапевтического эффекта продолжительность курса должна составлять не менее 2 мес.

Специфические препараты

Помимо перечисленных выше психотропных, неврологических и общетерапевтических препаратов в наркологии применяют и специфические средства:

- аверсивные средства — эметики апоморфин** и эметин**, некоторые другие;
- сенсибилизирующие средства, блокирующие ацетальдегиддегидрогеназу, — дисульфирам, цианамид, метронидазол и некоторые другие;
- блокатор опиатных рецепторов налтрексон;
- дофаминомиметик бромокриптин;
- лекарственные средства, применяемые для облегчения никотиновой зависимости, — никотин и цитизин.

Аверсивные и сенсибилизирующие средства используют при алкогольной зависимости, а также при сочетанных с алкогольной формах зависимости.

Суть аверсивной терапии заключается в применении лекарственных средств, вызывающих рвоту (*aversion* — отвращение), таких как эметин**, апоморфин**. Механизм их действия реализуется через непосредственное влияние на хеморецепторную зону (центрального действия) или на чувствительные рецепторы слизистой оболочки желудка (периферического действия). Свойства этих лекарственных средств используют в создании условно-рефлекторной реакции на употребление алкоголя.

Суть сенсибилизирующей терапии основана на применении средств, блокирующих фермент альдегиддегидрогеназу, который превращает уксусный альдегид (биологически активный продукт метаболизма этанола, обладающий токсическими свойствами) в неактивный уксусный эфир. К таким средствам относят дисульфирам, цианамид, метронидазол, фуразолидон.

После трех и более дней приема дисульфирама в случае употребления алкоголя в крови в течение 10–20 мин в 5–10 раз возрастает концентрация ацетальдегида, который вызывает целый ряд крайне неприятных симптомов и делает невозможным дальнейшее употребление спиртного (так называемая дисульфирам-алкогольная реакция, или ацетальдегидный синдром). Реакция проявляется подъемом артериального давления, тахикардией, тошнотой и рвотой, болями в области сердца, пульсирующей головной болью, гиперемией с цианотичным оттенком и одутловатостью лица, шумом в ушах, головокружением,

нечеткостью зрения, тревогой и страхом смерти. При тяжелом течении дисульфирам-алкогольной реакции артериальная гипертензия может смениться падением артериального давления с развитием коллаптоидного состояния. Дисульфирам назначают в дозе 0,25 г 2 раза в день в течение 2 нед, а затем суточную дозу снижают до 0,25 г. По истечении месяца в дальнейшем делают 10–20-дневные перерывы или, наоборот, дозу временно повышают в зависимости от ситуации (праздники и др.) и состояния больного. В России также используют комбинированный препарат лидевин, содержащий дисульфирам и витамины группы В — никотинамид (0,0003 г) и аденин (0,0005 г).

Считается, что дисульфирам может быть эффективным фармакологическим средством при кокаиновой зависимости, а также при злоупотреблении кокаином у лиц с опиоидной зависимостью. Этот эффект дисульфирама можно объяснить его способностью ингибировать β-дофамингидроксилазу, что приводит к появлению избыточного количества свободного дофамина и сокращению синтеза норадреналина. Поскольку кокаин является мощным ингибитором обратного захвата катехоламинов, дисульфирам может снижать влечение к кокаину.

Таким образом, в настоящее время показания к применению дисульфирама расширились и сегодня включают не только алкогольную зависимость, но и зависимость от кокаина, сочетанное употребление кокаина и алкоголя.

Аналогично дисульфираму действует на метаболизм алкоголя цианамид, который принимают в дозе от 12 до 24 капель в день. Курс лечения длительный — 3–6 мес и более. Метронидазол, также используемый в качестве средства сенсибилизации к алкоголю, менее токсичен, чем дисульфирам, и потому не требует особых предосторожностей. Его назначают по 0,75 г 3 раза в день в течение 2–3 нед.

В качестве сенсибилизирующего средства применяют фуразолидон. Назначаемый в суточной дозе 0,6–0,8 г (в 3 приема), этот препарат через 7–10 дней у большинства больных вызывает непереносимость спиртного: при приеме 40–80 мл водки возникают расстройства, характерные для дисульфирам-алкогольной реакции. Больные обнаруживают, что вкус спиртного становится отвратительным. Для поддерживающего лечения фуразолидон назначают в меньших дозах — 0,5 г/сут.

Специфические средства, используемые в наркологической практике, представлены в **табл. 22.20**.

Налтрексон используют при опиатной зависимости, алкогольной зависимости. В настоящее время существуют научные работы, в которых показана терапевтическая эффективность блокаторов опиатных рецепторов при кокаиновой, стимуляторной и игровой зависимостях. В большинстве случаев налтрексон назначают ежедневно (1 раз в день внутрь по 50 мг). Его следует применять в сочетании со всеми остальными методами и средствами лечения. У некоторых больных (женщины, лица молодого возраста, пациенты, лишь недавно употреблявшие спиртное) прием налтрексона вызывает тошноту и головную боль. В этих случаях лечение можно начинать с дозы 12,5–25 мг, переходя через несколько дней к 50 мг. Продолжительность лечения — от 3 до 6 мес, после чего решают вопрос о возможном продлении приема препарата. Цель лечения налтрексоном — полное воздержание от алкоголя, тем не менее эту цель не следует выдвигать в качестве безусловного требования; если больной согласен лечиться, но продолжает периодически выпивать, это не означает, что лечение надо прекратить: некоторые больные, особенно в начале терапии, реагируют на налтрексон не прекращением, а лишь сокращением приема алкоголя.

Единственное абсолютное противопоказание к назначению налтрексона — печеночная недостаточность и острый гепатит. Относительные противопоказания — повышенная концентрация билирубина, беременность, грудное кормление, подростковый возраст.

Еще одно специфическое средство — бромокриптин. Его используют как средство подавления влечения при алкогольной, кокаиновой, стимуляторной зависимостях. Известно, что при одномоментной отмене наркотика отмечается появление таких сим-

Таблица 22.20. Рекомендуемые к использованию в наркологической практике специфические средства*

Лекарственное средство	Показания (степень доказательности)	Дозы и применение
Дисульфирам	Профилактика рецидивов во время лечения алкогольной зависимости; лечение алкогольной зависимости (А) Снижение влечения к алкоголю. Выработка условно-рефлекторной реакции отвращения к алкоголю (А)	Начальная доза — 500 мг/сут; дозу постепенно снижают до 250–125 мг/сут
Цианамид	Алкогольная зависимость — лечение и профилактика рецидивов (В)	12–24 капли/сут
Налоксон	Острая интоксикация опиоидными анальгетиками (А), алкогольная кома. Введение налоксона лицам, страдающим наркоманией, вызывает характерные проявления абстинентного синдрома, что используют в диагностических целях (А)	Средняя доза — 0,4–0,8 мг
Налтрексон	Опиоидная зависимость (после купирования опийного абстинентного синдрома) (А). Снижение потребности в алкоголе и предотвращение рецидивов хронического алкоголизма (А)	50 мг
Никотин	Лечение никотиновой зависимости путем снижения потребности в никотине; снятие симптомов отмены, возникающих при отказе от курения (В)	7–21 мг, ежедневно до 3 мес
Цитизин	Лечение никотиновой зависимости (А)	По инструкции

* Данные Формуляра лекарственных средств (Федерального руководства), 2012 г. Степени убедительности доказательств: А — доказательства убедительны (есть веские доказательства предлагаемому утверждению); В — относительная убедительность доказательств (есть достаточно доказательств в пользу того, чтобы рекомендовать данное предложение); С — достаточных доказательств нет (имеющихся доказательств недостаточно для вынесения рекомендации, но рекомендации могут быть даны с учетом иных обстоятельств)

птомов, как анергия, депрессия, раздражительность, сонливость. После купирования абстинентных проявлений лечение бромокриптином продолжают в дозах 1,0–1,25 мг/сут внутрь в течение нескольких месяцев для профилактики возможной актуализации патологического влечения к наркотику. Эффективность бромокриптина обусловлена восстановлением дофаминового истощения, служащего биологической основой психической и физической зависимости. Патогенетически обоснованное длительное применение бромокриптина у больных с синдромом зависимости от кокаина и психостимуляторов может считаться достаточно эффективным средством противорецидивной терапии. Однако, следует отметить, что клинических исследований с высокой доказательностью эффективности использования бромокриптина нет.

Особенности терапии синдрома зависимости, вызванного употреблением табака

При построении программ терапии пациентов, зависимых от табака, используют комплексный подход, включающий медикаментозное и психотерапевтическое воздействие.

По данным отечественных и зарубежных ученых, точкой приложения психофармакологических препаратов служат нейромедиаторные системы. В процессе злоупотребления табаком развивается перестройка нейромедиаторных, нейромодуляторных и других регуляторных систем и метаболических процессов, участвующих в формировании стержневого расстройства зависимости — синдрома патологического влечения к курению табака. Объектом психотерапии служат высшие структуры личности.

Назначение психофармакотерапевтических средств должно быть дифференцированным и индивидуализированным в зависимости от клинических форм табачной зависимости, патологического влечения к курению табака и других расстройств, присущих конкретному больному.

Купирование патологического влечения к курению табака

Одновременно с терапией абстинентных нарушений лечение должно быть направлено на купирование проявлений

[illegible] Патологическое влечение к курению табака [illegible] с [illegible] большей частью [illegible] формой зависимости от табака и проявлениями [illegible] влечения к никотину.

При идеаторной форме табачной зависимости применяют комплексный подход, направленный на дезактуализацию как идеаторного, так и вегетососудистого компонентов в структуре патологического влечения к курению табака. Лечение включает применение никотинзамещающей терапии в адекватных дозах, при появлении выраженных вегетососудистых расстройств назначают транквилизаторы бензодиазепинового ряда (диазепам в дозе 10–40 мг в/м или внутрь, бромдигидрохлорфенилбензодиазепин — в дозе 0,5–2 мг в/м или внутрь, медазепам — в дозе 20–40 мг, внутрь), витамины (B_1, B_6, PP, C) и ноотропы (пирацетам до 2 г в сутки). Длительность лечения составляет 3–4 нед. Целесообразно повторять такие курсы 2–3 раза в год в качестве профилактики.

При психосоматической форме, когда в структуре синдрома патологического влечения к курению табака присутствуют идеаторный, вегетососудистый и психический компоненты, никотинзамещающие средства и транквилизаторы назначают одновременно. Применяют диазепам (10–40 мг в/м или внутрь), лоразепам (1–2 мг в/м или внутрь), бромдигидрохлорфенилбензодиазепин (0,5–2 мг в/м или внутрь), тофизопам (50–100 мг внутрь). Возможно также применение «малых» нейролептиков (антипсихотиков) — тиоридазина в дозе 10–30 мг внутрь, перициазина в дозе 5–20 мг внутрь, алимемазина в дозе 5–30 мг внутрь, сульпирида в дозе 50 мг внутрь.

Появление в структуре синдрома отмены аффективных нарушений, чаще в виде субдепрессивных состояний, требует назначения антидепрессантов. Применяют амитриптилин (25–50 мг внутрь), пипофезин (25–75 мг внутрь), имипрамин (25–50 мг внутрь), циталопрам (20–40 мг внутрь), пирлиндол (25–50 мг внутрь), сертралин (50 мг внутрь). При появлении дисфории к лечению добавляют карбамазепин в дозе 200–600 мг внутрь. Длительность лечения составляет в среднем 30 дней, антидепрессивную терапию проводят до достижения терапевтического эффекта.

Диссоциированная форма, сочетающая признаки как идеаторной, так и психосоматической форм, наиболее резистентна к проводимой терапии. Пациентам назначают сразу никотинзаместительную терапию и психофармакотерапию, включающую транквилизаторы (диазепам в дозе 20–40 мг в/м или внутрь, лоразепам в дозе 2 мг в/м или внутрь, бромдигидрохлорфенилбензодиазепин в дозе 1–2 мг в/м или внутрь), антидепрессанты (амитриптилин в дозе 50–75 мг внутрь, пипофезин в дозе 50–75 мг внутрь, имипрамин в дозе 50–75 мг внутрь, циталопрам в дозе 40–60 мг внутрь, эсциталопрам в дозе 10 мг внутрь, пирлиндол в дозе 75–100 мг внутрь) и антипсихотики (тиоридазин в дозе 30–40 мг внутрь, перициазин в дозе 10–40 мг внутрь; алимемазин в дозе 20–40 мг внутрь; сульпирид в дозе до 200 мг внутрь; перфеназин в дозе 50–75 мг внутрь).

Достаточно часто в практической деятельности встречается сочетание никотиновой зависимости с алкогольной. Наличие у пациента сочетанной зависимости от психоактивных веществ — никотиновой и алкогольной — предполагает подбор психофармакотерапии с учетом как патологического влечения к курению табака, так и патологического влечения к алкоголю. Если в структуре патологического влечения к употреблению табака и алкоголя преобладают поведенческие расстройства, в терапевтические схемы необходимо включать антипсихотики. В зависимости от преобладающей симптоматики (идеаторных или поведенческих расстройств) назначают антипсихотики различных групп — как традиционные (трифлуоперазин, перфеназин, зуклопентиксол и др.), так и атипичные (сульпирид, рисперидон, кветиапин и др.) в терапевтических дозах.

Также назначают антиконвульсанты с преобладанием нормотимического

условия, что повышает эффективность кодирования патологического влечения к психоактивному веществу.

В тех случаях, когда в структуре патологического влечения к употреблению табака и алкоголя наиболее ярко выражен аффективный компонент, проявляющийся пониженным настроением, тревогой, тоской, дисфорией, в терапии используют антидепрессанты преимущественно сбалансированного действия. Применяют циталопрам в дозе 40–60 мг/сут, эсциталопрам в дозе 10 мг/сут, пирлиндол в дозе 75–250 мг/сут, миансерин в дозе 60–90 мг/сут, миртазапин в дозе 30 мг/сут или имипрамин в суточной дозе 150–250 мг.

Проведение основного курса терапии дополняют динамическим наблюдением за больным и проведением поддерживающего лечения в течение одного года.

Поддерживающая противорецидивная терапия

Больным после завершения лечения острых и подострых расстройств в предреабилитационном периоде назначают поддерживающую противорецидивную терапию. Дифференцированное лечение во многом зависит от того, какие препараты оказались наиболее эффективны для пациента, но на амбулаторном этапе дозы лекарственных средств, особенно психотропного действия, уменьшают и подбирают индивидуально; никотинзамещающую терапию не используют. На этапе формирования ремиссии можно применять аверсивную терапию для выработки отрицательного условного рефлекса: применяют рвотные препараты (апоморфин**, танин, эметин**, растворы азотнокислого серебра и медного купороса для полоскания рта) в сочетании с закуриванием. Предупреждение обострений патологического влечения к курению табака достигается путем коррекции аффективных нарушений с использованием антидепрессантов.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Осложнения и побочные эффекты лечения связаны со следующими факторами:

- развитие побочных эффектов и осложнений на введение назначаемых лекарственных средств;
- превышение терапевтической дозы препарата;
- неверный подбор длительности терапии;
- игнорирование перекрестной толерантности к психоактивным веществам и лекарственным средствам.

Взаимодействия лекарственных средств при комбинированной терапии представлены в **табл. 22.21–22.26**.

Таблица 22.21. Лекарственные взаимодействия нейролептиков

Взаимодействующие препараты	Возможный эффект
Транквилизаторы, нормотимики, антидепрессанты, гипнотики	Взаимное потенцирование действия, усиление угнетающего действия на центральную нервную систему
Трициклические антидепрессанты	Повышение концентрации нейролептика (на $^1/_3$) и антидепрессанта в плазме крови
Карбамазепин	Ускорение метаболизма, снижение концентрации нейролептика в плазме крови, снижение его терапевтического действия
Необратимые ингибиторы моноаминооксидазы	Замедление метаболизма, усиление основного действия и побочных эффектов нейролептика. Сочетанное назначение не рекомендовано
Дисульфирам, парацетамол, фуразолидон	Замедление биотрансформации фенотиазинов, повышение их концентрации в крови, усиление основного и побочного действия нейролептиков
Клонидин	Снижение гипотензивного эффекта, усиление угнетающего действия клонидина

Таблица 22.22. Лекарственные взаимодействия гетероциклических [illegible]

Взаимодействующие препараты	Возможный эффект
Транквилизаторы, нейролептики	Замедление метаболизма, [illegible] концентрации в крови. [illegible] потенцирование [illegible]
Карбамазепин	Ускорение метаболизма. Снижение концентрации антидепрессанта в крови. Снижение терапевтического действия
Ноотропы	Усиление тимоаналептического эффекта, снижение выраженности побочных эффектов
Витамин B_6	Снижение выраженности побочных эффектов
Клонидин	Снижение гипотензивного эффекта, усиление угнетающего действия клонидина

Таблица 22.23. Лекарственные взаимодействия селективных ингибиторов обратного захвата серотонина

Взаимодействующие препараты	Возможный эффект
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина	Не рекомендовано
Необратимые и обратимые ингибиторы моноаминооксидазы	Не рекомендовано
Фенобарбитал, карбамазепин	Усиление метаболизма, снижение концентрации в крови, снижение терапевтического эффекта
Трициклические антидепрессанты	Рекомендовано в низких дозах

Таблица 22.24. Лекарственные взаимодействия ингибиторов моноаминооксидазы

Взаимодействующие препараты	Возможный эффект
Транквилизаторы, нейролептики	Резкое угнетение метаболизма, накопление и повышение концентрации в крови. Выраженные побочные эффекты. Сочетание не рекомендовано
Карбамазепин	Развитие побочных эффектов. Сочетание не рекомендовано
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина	Серотониновая гиперстимуляция, серотониновый синдром. Сочетание не рекомендовано
Трициклические антидепрессанты	Гипертонический криз. Сочетание не рекомендовано
Некоторые продукты питания	Тираминовые (сырные) реакции
Наркотические анальгетики, центральные анестетики, барбитураты, алкоголь	Артериальная гипотензия, угнетение дыхания, тяжелые расстройства сознания

Таблица 22.25. Лекарственные взаимодействия антиконвульсантов (карбамазепин)

Взаимодействующие препараты	Возможный эффект
Барбитураты	Усиление метаболизма карбамазепина
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и трициклические антидепрессанты	Усиление метаболизма антидепрессантов, снижение их концентрации в крови. Замедление метаболизма карбамазепина, повышение его концентрации в крови
Галоперидол	Усиление метаболизма галоперидола, снижение его концентрации в крови с ослаблением [illegible]

Таблица 22.26. Взаимодействие дисульфирама с некоторыми лекарственными средствами

Лекарственное средство	Взаимодействие	Комментарии
Алкоголь или алкогольсодержащие препараты (сиропы, эликсиры, тоники и др.)	Повышение чувствительности к алкоголю вплоть до развития дисульфирам-алкогольной реакции	Противопоказание к использованию
Амитриптилин	Усиление алкоголь-дисульфирамовой реакции	–
Барбитураты	Влияние барбитуратов на печеночный метаболизм может привести к увеличению в крови концентрации барбитуратов и повышению их токсических эффектов	–
Кофеин	Снижение общего клиренса и повышение периода полувыведения кофеина (возможно, в результате ингибирования печеночных ферментов)	Клиническое значение не установлено
Изониазид	Возможны поведенческие расстройства, изменения психического состояния, психотические реакции, нарушения координации движений или неустойчивая походка	Следует избегать совместного использования. Если такие признаки появляются, необходимо прекратить прием дисульфирама
Метронидазол	Острые психозы и спутанность сознания	Совместное применение противопоказано
Фенитоин и родственные соединения	Ингибирование метаболизма фенитоина в печени может привести к интоксикации фенитоином	Совместное использование должно быть осторожным. Необходимо определять концентрацию фенитоина в крови в процессе терапии дисульфирамом, при необходимости изменить дозу фенитоина

Прогноз

При наличии твердой мотивации на поддержание трезвого образа жизни, сохранности критических способностей, структуры личности и адаптационных возможностей, а также прохождении всех этапов лечения, прогноз положительный.

Медикаментозная терапия абстинентного состояния, вызванного употреблением психоактивных веществ

Коды по МКБ-10

- F10.3. Абстинентное состояние, вызванное употреблением алкоголя.
- F11.3. Абстинентное состояние, вызванное употреблением опиоидов.
- F12.3. Абстинентное состояние, вызванное употреблением каннабиноидов.
- F13.3. Абстинентное состояние, вызванное употреблением седативных или снотворных веществ (F13.-«Т»; F13.-«Н»).
- F14.3. Абстинентное состояние, вызванное употреблением кокаина.
- F15.3. Абстинентное состояние, вызванное употреблением других стимуляторов, включая кофеин (F15.-«Т»; F15.-«Н»).
- F16.3. Абстинентное состояние, вызванное употреблением галлюциногенов (F16.-«Т»; F16.-«Н»).
- F17.3. Абстинентное состояние, вызванное употреблением никотина.
- F18.3. Абстинентное состояние, вызванное употреблением летучих растворителей (F18.-«Т»; F18.-«Н»).

- F19.3 Абстинентное состояние, вызванное одновременным употреблением нескольких наркотических средств и использованием других психоактивных веществ (F10.–T, F19.–II.)

Клинические рекомендации

Задачи терапии: выведение из организма токсинов экзогенного и эндогенного происхождения, восстановление и стабилизация психофизического состояния больного.

Тактика терапии включает проведение инфузионного, патогенетического, симптоматического лечения.

Критерий эффективности лечения — восстановление и стабилизация жизненно важных функций.

Общий алгоритм лечебных мероприятий

- Адекватная инфузионная терапия (усиление элиминации).
- Назначение энтеросорбентов (уменьшение адсорбции).
- Курсовое проведение плазмафереза. Плазмаферез проводят один раз в сутки в течение 2–3 дней. Объем удаляемой плазмы составляет 5–10% объема циркулирующей плазмы за одну процедуру, при возвращении больному очищенной плазмы методом плазмосорбции объем перфузии составляет 0,5–1,0 объема циркулирующей крови (ОЦК).
- Специфическая терапия. При тяжелом течении абстинентного синдрома показано назначение специфической терапии, т.е. того же вещества (как правило, лекарственного препарата), которое вызвало зависимость, или замещающего препарата, близкого по действию, с последующим постепенным снижением суточных доз. Это касается купирования абстинентного синдрома вследствие употребления седативных или снотворных средств, когда назначают препарат той же группы или то же лекарственное средство с плавным снижением его дозы (литическая отмена). Это необходимо для предотвращения развития судорожных припадков или делирия.
- [illegible]
- [illegible]

[illegible] степени. При [illegible] терапия показана [illegible] у больного [illegible] логическую [illegible] случаях предпочтение [illegible] жидкости внутрь [illegible] ства, содержащие [illegible]

При [illegible] больных [illegible] дует соблюдать те же требования [illegible] предъявляют к инфузионным [illegible] мам при других [illegible]

- учет объема всех потерь [illegible] правильного расчета объема [illegible]
- контроль артериального [illegible] стоты сердечных сокращений [illegible] но-основного состояния в [illegible]
- проведение электрокардиограммы (ЭКГ) для выявления [illegible] ритмов и синдрома удлиненного интервала $Q–T$.

Для абстинентного состояния характерны водно-электролитные нарушения разной степени тяжести. Гиповолемия при абстинентном синдроме возникает как правило, за счет перераспределения жидкости, ухода ее из сосудистого русла в интерстиций и клетки. Это происходит в результате накопления токсинов в тканях за счет нарушения функции ферментных систем, ишемии, органной недостаточности. Водно-электролитные расстройства могут нарастать и в стационаре (в результате рвоты, при лихорадке, двигательном возбуждении). В этом случае объем инфузии увеличивают в соответствии с объемом потерь.

Гипонатриемия может развиться при проведении несбалансированной инфузионной терапии, а также у лиц, злоупотребляющих слабоалкогольными напитками (пиво, коктейли). При [illegible] характерны периферические [illegible] четании с выраженной гиповолемией. Гипонатриемия часто сопутствует [illegible]

[illegible] Na^+ в сыворотке кри[illegible] 130 ммоль/л. Слишком [illegible] коррекция [illegible] Na^+ или смещение баланса в дру[illegible] может вызвать центральный [illegible] миелинолиз.

Гипернатриемия (концентрация натрия [illegible] 145 ммоль/л) обычно на[illegible] при энцефалопатиях, печеноч[illegible] выраженном дефи[illegible] ОЦК. Высокая гиперосмолярность, [illegible] с гипернатриемией или ги[illegible], вызывает подергивания мышц, судороги и кому.

У наркологических больных в абстинентном состоянии, как правило, имеется дефицит калия и магния. **Гипокалиемия** (менее 3,5 ммоль/л) сопровождается выраженной мышечной слабостью, депрессивным фоном настроения, тахикардией, спутанностью сознания. Выраженная гипокалиемия в сочетании с возбуждением нервной системы может привести к угрожающим жизни нарушениям ритма сердца. При **гипомагниемии** снижается порог судорожной готовности.

Гиперкалиемия (более 5,0 ммоль/л) может развиваться при метаболическом ацидозе (при абстинентном синдроме метаболический ацидоз часто развивается в результате накопления в организме продуктов патологического обмена на фоне тканевой гипоксии), а также при респираторном алкалозе. Ацидоз может привести к ступору и коме.

Гиперкальциемия (более 2,6 ммоль/л) часто ведет к спутанности сознания, эмоциональным расстройствам, нарушениям сердечного ритма, возможно развитие комы. Исходя из знания этих нарушений, назначают соответствующую терапию.

При назначении психофармакотерапии необходимо учитывать, что функции выделительных систем у тяжелых больных нарушены, поэтому предпочтение следует отдавать препаратам короткого действия и назначать их в минимальных терапевтических дозах с дальнейшей коррекцией в случае необходимости.

Современный подход к лечению синдрома отмены предполагает назначение препаратов из группы бензодиазепинов (диазепам, бромдигидрохлорфенилбензодиазепин и др.). Клинически их эффект [illegible] с уменьшением тревоги, [illegible] вегетативных нарушений. Препараты этой группы назначают также для лечения расстройств сна, выраженного психомоторного возбуждения, судорожных расстройств. Необходимо подчеркнуть, что дозы седативных средств должны быть адекватны состоянию больного и не должны превышать рекомендованных терапевтических. Избыточная седативная терапия ведет к нарастанию гиперкапнии, которая сама по себе вызывает угнетение сознания, вплоть до комы. Гипоксия и гиперкапния — частые причины расстройств сознания у больных с тяжелым абстинентным синдромом. При этом гипоксия может сопровождаться возбуждением, которое при введении транквилизаторов лишь усиливается. В таком случае помогают меры, направленные на улучшение транспорта кислорода в ЦНС: ингаляция кислорода, гипербарическая оксигенация, инфузионная терапия, предупреждение и лечение отека мозга и др. При отмене бензодиазепинов эффект ослабевает постепенно, что связано с образованием активных, длительно действующих метаболитов, поэтому тяжелым больным эти препараты назначают осторожно и в сочетании с дезинтоксикационной терапией. При нарушениях функции печени и у пожилых пациентов препаратами выбора являются бензодиазепины короткого действия (лоразепам, оксазепам). Эти средства быстро превращаются в неактивные метаболиты (глюкуронИды), которые хорошо растворимы в воде и выводятся почками, поэтому их метаболизм не зависит от возраста и состояния печени. Применяют и другие бензодиазепины короткого действия, например мидазолам. Недостаток препаратов короткого действия заключается в необходимости частых повторных инъекций.

Снотворные средства назначают в случаях, когда транквилизаторы неэффективны или недостаточны в плане коррекции расстройств сна, для предупреждения и лечения судорожных расстройств. Препараты этой группы обладают меньшей

[illegible]

[illegible]

[illegible]

вазодилатирующим действием на сосуды мозга, селективно улучшает мозговое кровообращение в условиях ишемии и гипоксии без негативного влияния на центральную гемодинамику. Комплексный препарат, содержащий комбинацию трех компонентов — гексобендина, этамивана и этофиллина, — улучшает мозговое кровообращение и реологические свойства крови, способствует нормализации обмена веществ в условиях гипоксии, активирует тормозящее влияние ретикулярной формации на ЦНС. Хорошо известны и широко применяются в медицине блокаторы фосфодиэстеразы пуринового ряда (пентоксифиллин, аминофиллин). Эти препараты обладают сосудорасширяющим и антиагрегантным эффектами, способствуя улучшению доставки кислорода тканям.

Несмотря на то что общие подходы к терапии абстинентных состояний одинаковы, тем не менее, существуют некоторые особенности, которые представлены ниже.

Алкогольный абстинентный синдром

При назначении инфузионной терапии при алкогольном абстинентном синдроме важно помнить несколько общих правил.

- На ранних стадиях алкогольного абстинентного синдрома (при снижении концентрации спирта в плазме крови) у больных может возникать избыток жидкости в организме, связанный с увеличением секреции антидиуретического гормона. В динамике развития синдрома формируется дегидратация, поэтому перед началом и во время инфузионной терапии необходима аускультация легких.
- Растворы глюкозы необходимо назначать с тиамином (для профилактики развития энцефалопатии) и с ионами калия (для лучшего проникновения глюкозы в клетки) и магния (для обеспечения ее анаэробного гликолиза).
- В качестве терапии нарушений сердечного ритма рекомендована инфузионная терапия сбалансированными растворами электролитов.
- Ренальные потери жидкости компенсируют 5% раствором глюкозы, экстраренальные — полиионными растворами.

В комплексной терапии алкогольного абстинентного синдрома часто используют β-адреноблокаторы. Препараты этой группы обладают антиаритмическим и мембраностабилизирующим действием за счет влияния на медленные натриевые каналы, поэтому их назначение патогенетически оправдано. В большинстве случаев эти препараты назначают в сочетании с транквилизаторами. В ряде случаев β-адреноблокаторы позволяют снизить дозу бензодиазепинов, однако здесь необходима осторожность, так как на порог судорожной готовности β-адреноблокаторы не влияют.

Увеличение внутриклеточной концентрации кальция, наблюдаемое при алкогольном абстинентном синдроме, приводит к повреждению и апоптозу нейронов, поэтому в абстинентном периоде применяют блокаторы кальциевых каналов, улучшающие мозговой кровоток и обладающие собственно ноотропным эффектом, механизм которого остается пока не до конца выясненным. Необходимо помнить, что блокаторы кальциевых каналов нельзя применять одновременно с β-адреноблокаторами из-за риска развития брадиаритмий и острой сердечной недостаточности.

Использование антипсихотиков возможно при наличии психомоторного возбуждения, психопатоподобном поведении, агрессивности. Предпочтение отдают корректорам поведения, например перициазину.

Группы препаратов, применяемые при лечении алкогольного абстинентного синдрома, представлены в **табл. 22.27**.

Опийный абстинентный синдром

В качестве базовой комбинации используют следующие группы препаратов: агонисты α_2-адренорецепторов, бензодиазепины, снотворные, анальгетики, антипсихотики.

Достаточно важный вопрос в терапии опийного абстинентного синдрома — подбор обезболивающих средств. Обезболивающими свойствами обладают лекарственные средства различных фармакологических групп: антагони-

Таблица 22.27. Группы препаратов, применяемые при лечении алкогольного абстинентного синдрома

Вид терапии	Препараты
[illegible]	Изотонический раствор натрия хлорида Декстроза (5%, 40%) Инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарная кислота, меглюмина натрия сукцинат Магния сульфат 25% [illegible] [illegible]
[illegible]	Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин, диазепам и др. Диазепам + циклобарбитал, фенобарбитал, бромизовал + кальция глюконат + кофеин + папаверин + фенобарбитал и др.
β-Адреноблокаторы	Пропранолол, атенолол и др.
α-Адреноблокаторы	Пирроксан, празозин**
Блокаторы кальциевых каналов	Нифедипин
Витамины, антиоксиданты, [illegible]	Тиамин (витамин B_1), пиридоксин (B_6), никотиновая кислота (PP), аскорбиновая кислота (C), тиоктовая кислота, этилметилгидроксипиридина сукцинат, метадоксил, препараты магния и др.
Ноотропные средства	Пирацетам, никотиноил гамма-аминомасляная кислота, аминофенилмасляная кислота и др.
Противосудорожные средства при указании на эпилептиформные припадки в анамнезе	Карбамазепин, вальпроевая кислота, ламотриджин и др.
Экстракорпоральная детоксикация	Плазмаферез один раз в сутки в течение 2–3 дней. Объем удаляемой плазмы составляет 5–10% объема циркулирующей плазмы за одну процедуру, при возвращении больному очищенной плазмы методом плазмосорбции объем перфузии составляет 0.5–1.0 объема циркулирующей крови

сты-агонисты опиатов, ненаркотические анальгетики, некоторые нейролептики, ингибиторы протеолитических ферментов (апротинин), холинолитики.

В качестве обезболивающих средств в терапии опийного абстинентного синдрома в настоящее время наиболее широко используют антагонисты-агонисты опийных рецепторов. Все препараты этой группы усиливают и потенцируют действие лекарственных средств других групп (нейролептиков, транквилизаторов, снотворных, других супрессоров ЦНС, нестероидных противовоспалительных средств), поэтому при назначении комплексной терапии необходимо обращать особое внимание на подбор адекватных доз препаратов во избежание развития осложнений.

Трамадол воздействует на μ-, δ-, κ-опиоидные рецепторы ЦНС. В первые дни лишения при резко выраженном болевом синдроме препарат назначают внутримышечно, затем внутрь. Дозу препарата уменьшают постепенно по мере уменьшения интенсивности болевого синдрома.

Применение наркотических (опиоидных) средств при лечении опийного абстинентного синдрома сопряжено с определенными трудностями. У больных достаточно быстро растет толерантность к ним, падает их анальгетическая активность, может развиться лекарственная зависимость. У соматически ослабленных и отягощенных пациентов при применении препаратов с наркотическим действием возможно развитие осложнений в виде общей депривации ЦНС с угнетением дыхания, поэтому рекомендовано сочетание наркотических анальгетиков с ненаркотическими. При этом более безопасен вариант, когда в качестве ведущего препарата

используют ненаркотический анальгетик, а наркотический анальгетик выступает как сопровождающий. Дозы ненаркотических анальгетиков в наркологической практике используют, как правило, средние и высокие терапевтические.

Одно из перспективных направлений в терапии опийного абстинентного синдрома — использование ингибиторов протеолитических ферментов пептидной структуры. Один из представителей этой группы — апротинин. При проведении пилотных исследований действия препарата на симптоматику опийного абстинентного синдрома отечественные исследователи пришли к заключению, что апротинин обладает определенной избирательностью терапевтического действия, которая направлена на алгические, сенестопатические и вегетативные расстройства в структуре синдрома лишения.

Как правило, терапию апротинином начинают при наличии начальных проявлений абстинентного синдрома, когда больные отмечают развитие болевой, астенической и вегетативной симптоматики: тяжесть в голове, слабость, вялость, разбитость, отсутствие аппетита, диарея, потливость, нарушения сна, раздражительность, снижение настроения, озноб и другие специфические проявления. Через 15–20 мин после введения препарата большинство больных отмечают выраженное улучшение состояния: исчезает боль, чувство общего дискомфорта, разбитости, тяжести в голове. Эффект от однократного введения препарата длится от 5 до 10 ч. Длительность лечения составляет обычно 4 дня (от 2 до 6 дней). Основные проявления опийного абстинентного синдрома (озноб, боли в суставах, потливость и др.) проходят к концу второго дня лечения. Однако еще в течение определенного времени могут оставаться астенические нарушения (слабость, вялость, разбитость, повышенная утомляемость и др.) и неврологические расстройства, которые купируются введением апротинина к 4–5-му дню лечения. Следует еще раз подчеркнуть, что терапевтическое действие апротинина значительно выше, если в структуре опийного абстинентного синдрома преобладают вегетативные и болевые расстройства, в то время как при преобладании психопатологических (поведенческих) нарушений терапевтический эффект препарата значительно скромнее. Терапевтические дозы апротинина лежат в пределах 10 000–40 000 АТрЕ (антитрипсиновые единицы).

Клонидин — стимулятор постсинаптических α_2-адренорецепторов тормозных структур головного мозга. Среди средств патогенетической терапии, нормализующих дисбаланс в системах катехоламиновой нейромедиации (при опиатной зависимости), клонидин занимает особое место. Терапию данным препаратом начинают с 1-го дня развития опийного абстинентного синдрома и продолжают в течение 5–7 дней, постепенно уменьшая дозу. Начальная доза препарата составляет, как правило, 0,3 мг, суточные дозы препарата не должны превышать 0,6–0,9 мг внутрь в 3–4 приема. Клонидин прежде всего обладает выраженной эффективностью в отношении соматовегетативных расстройств. Отмечено, что влияние клонидина на психопатологические и алгические расстройства менее выражено. На неврологическую симптоматику данный препарат влияния не оказывает. Среди побочных эффектов препарата могут быть сухость во рту, выраженная седация. В случае снижения артериального давления ниже 90/60 мм рт.ст. дозу клонидина уменьшают и назначают кардиотонические средства (никетамид, кофеин и др.).

Учитывая выраженность психопатологической симптоматики (патологическое влечение к наркотику, поведенческие расстройства, нарушения сна), антипсихотики используют с первого дня развития опийного абстинентного синдрома. Предпочтительны препараты с преобладанием седативного действия, так как достаточная седация в период абстинентных расстройств выступает скорее необходимым условием, чем нежелательным явлением.

Назначение больным нейролептиков фенотиазинового (хлорпромазин, левомепромазин, трифлуоперазин) и бутирофенонового ряда (галоперидол) в периоде абстинентных расстройств считается

патогенетически ориентированным, основанным на механизме действия данных препаратов (блокирующее влияние на D_2, D_4-дофаминергические рецепторы). Подбор доз всегда индивидуален. Дозы галоперидола варьируют от 1,5 до 20 мг в течение суток на 1–4 приема, левомепромазина — от 25 до 200 мг в течение суток на 1–4 приема; хлорпромазина — до 800 мг в течение суток на 3–4 приема (следует подчеркнуть, что в настоящее время в наркологической практике хлорпромазин используют сравнительно редко).

Высокой эффективностью в купировании опийного (героинового) абстинентного синдрома обладает тиаприд, который относится к атипичным антипсихотикам из группы замещенных бензаминов, избирательно блокирующих дофаминовые D_2-рецепторы. Тиаприд обладает седативным, противосудорожным, антипсихотическим и, что особенно важно, антиалгическим эффектами. Благодаря своему противотревожному и седативному действию тиаприд также снижает выраженность патологического влечения к наркотикам, способствует уменьшению, а часто и купированию раздражительности, вспыльчивости, пониженного настроения и тревоги, улучшает сон. В отдельных случаях препарат вызывает развитие невыраженного нейролептического синдрома, который купируется либо незначительным снижением дозы тиаприда, либо добавлением в терапевтические схемы корректоров.

В терапии опийного абстинентного синдрома обязательно используют транквилизаторы (диазепам, комбинированные препараты, сочетающие диазепам 0,01 г и циклобарбитал 0,1 г), по показаниям применяют нормотимики (карбамазепин), ноотропы (предпочтение отдают ноотропам с седативным действием, таким как гамма-аминомасляная кислота), гепатотропы (орнитин), препараты системного (метаболического) действия (метадоксил, тиоктовая кислота). Используют симптоматическое лечение.

При длительном стаже употребления наркотиков, высокой толерантности, стойкой резистентности к проводимой терапии, выраженной соматической отягощенности в терапии опийного абстинентного синдрома используют экстракорпоральные методы детоксикации (плазмаферез, гемосорбцию или их сочетание).

Группы препаратов, применяемых при лечении опийного абстинентного синдрома, представлены в **табл. 22.28**

Абстинентный синдром, вызванный употреблением каннабиса

Инфузионную терапию, как и экстракорпоральную детоксикацию, проводят при тяжелом абстинентном синдроме. Специфических лекарственных препаратов для лечения синдрома отмены каннабиса нет. Учитывая, что в клинической картине преобладает тревожная симптоматика, базовыми лекарственными средствами следует считать транквилизаторы, снотворные препараты, а также антидепрессанты с преобладанием анксиолитического эффекта. При развитии в структуре абстинентного синдрома тревожного раптуса, предпсихотических состояний возможно назначение антипсихотиков. Остальное лечение проводят по общему алгоритму (**табл. 22.29**).

Абстинентный синдром, вызванный употреблением седативных или снотворных препаратов

Подходы к терапии, группы применяемых лекарственных средств идентичны таковым при алкогольном абстинентном синдроме (**табл. 22.30**). Особенности терапии заключаются в ступенчатой отмене препарата, к которому развилось привыкание.

Абстинентный синдром, вызванный употреблением кокаина, других стимуляторов, включая кофеин, галлюциногенов

Подходы к терапии и алгоритм лечебных мероприятий общие. Проводят инфузионную терапию в средних объемах (10–20 мл/кг); используют экстракорпоральные методы детоксикации (гемосорбция в объеме 1–2 ОЦК). При купировании психомоторного возбуждения, тревожных нарушений предпочтение

Таблица 22.28. Группы препаратов, применяемые при лечении опийного абстинентного синдрома

Вид терапии	Препараты
Обезболивающие средства	Трамадол, нестероидные противовоспалительные средства, другие лекарственные средства с обезболивающим действием
α_2-Адреномиметики	Клонидин
Транквилизаторы, барбитураты	Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин, диазепам, диазепам + циклобарбитал, фенобарбитал и др.
Ноотропные средства	Пирацетам, никотиноил гамма-аминомасляная кислота, аминофенилмасляная кислота, гамма-аминомасляная кислота и др.
Витамины, антиоксиданты, гепатопротекторы	Тиоктовая кислота, этилметилгидроксипиридина сукцинат, метадоксил, адеметионин и др.
Нейролептики по показаниям: • психомоторное возбуждение; • агрессивность; • выраженное влечение к психоактивным веществам; • суицидальная настроенность; • тяжелые расстройства сна; • тяжелые болевые расстройства	Перициазин, сульпирид, тиоридазин, рисперидон, кветиапин, зуклопентиксол, галоперидол, хлорпромазин, хлорпротиксен
Ингибиторы протеолитических ферментов	Апротинин
Антиконвульсанты по показаниям: • эпиприступы; • эпилепсия	Карбамазепин, вальпроевая кислота, ламотриджин и др.
Дезинтоксикационная терапия в расчете 10–20 мл/кг при тяжелом опийном абстинентном синдроме	Плазмозамещающие растворы, гипертонические противоотечные растворы
Экстракорпоральная детоксикация	Плазмаферез один раз в сутки в течение 2–3 дней. Объем удаляемой плазмы составляет 5–10% объема циркулирующей плазмы за одну процедуру, при возвращении больному очищенной плазмы методом плазмосорбции объем перфузии составляет 0,5–1,0 объема циркулирующей крови

Таблица 22.29. Группы препаратов, применяемые при лечении абстинентного синдрома, вызванного употреблением каннабиса

Вид терапии	Препараты
Транквилизаторы, барбитураты, препараты смешанного действия	Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин, диазепам и др.
	Диазепам + циклобарбитал, фенобарбитал, бромизовал + кальция глюконат + кофеин + папаверин + фенобарбитал и др.
Витамины, антиоксиданты, гепатопротекторы, ионные препараты	Тиамин (B_1), пиридоксин (B_6), никотиновая кислота (PP), аскорбиновая кислота (C), тиоктовая кислота, этилметилгидроксипиридина сукцинат, метадоксил, препараты Mg и др.
Ноотропные средства	Пирацетам, никотиноил гамма-аминомасляная кислота, аминофенилмасляная кислота и др.
Антидепрессанты по показаниям	Амитриптилин, миансерин, мапротилин, миртазапин, флувоксамин, флуоксетин, сертралин, циталопрам и др.
Противосудорожные средства по показаниям (эпиприступы или эпилепсия в анамнезе)	Карбамазепин, вальпроевая кислота, ламотриджин и др.

Таблица 22.29 [illegible]

Вид терапии	Препараты
Нейролептики по показаниям: • психомоторное возбуждение, • агрессивность, • нарушенное влияние в психозе типичным галлюцинациям, • суицидальная настроенность, • тяжелые расстройства сна, • галлюцинаторно-параноидная установка, • тревожный раптус	Перициазин, сульпирид, тиоридазин, рисперидон, кве[illegible] азин, зуклопентиксол, галоперидол, хлорпромазин, хлор[illegible] протиксен
Дезинтоксикационная терапия при тяжелом абстинентном синдроме	Плазмозамещающие растворы, гипертонические противоотечные растворы

Таблица 22.30. Группы препаратов, применяемые при лечении абстинентного синдрома, вызванного употреблением седативных или снотворных средств

Вид терапии	Препараты
Дезинтоксикационная терапия 20–40 мл/кг: плазмозамещающие растворы, гипертонические противоотечные растворы	Изотонический раствор натрия хлорида Декстроза 5%, 40% Инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарная кислота, меглюмина натрия сукцинат Магния сульфат 25% Фуросемид Декстран и др.
Транквилизаторы, барбитураты, препараты смешанного действия	Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин, диазепам и др. Диазепам + циклобарбитал; фенобарбитал; комбинация бромизовал + кальция глюконат + кофеин + папаверин + фенобарбитал и др.
Витамины, антиоксиданты, гепатопротекторы, ионные препараты	Тиамин (B_1), пиридоксин (B_6), никотиновая кислота (PP), аскорбиновая кислота (C), тиоктовая кислота, этилметилгидроксипиридина сукцинат, метадоксил, препараты магния и др.
Ноотропные средства	Пирацетам, никотиноил гамма-аминомасляная кислота, аминофенилмасляная кислота и др.
Противосудорожные средства по показаниям (эпиприступы или эпилепсия в анамнезе)	Карбамазепин, вальпроевая кислота, ламотриджин и др.
Симптоматическая терапия	Сердечно-сосудистые средства, дыхательные аналептики и др.
Экстракорпоральная детоксикация	Плазмаферез один раз в сутки в течение 2–3 дней. Объем удаляемой плазмы составляет 5–10% объема циркулирующей плазмы за одну процедуру, при возвращении больному очищенной плазмы методом плазмосорбции объем перфузии составляет 0,5–1,0 объема циркулирующей крови

отдают транквилизаторам. При некупируемом возбуждении, судорожном состоянии применяют барбитураты короткого действия (тиопентал натрия, гексобарбитал под постоянным контролем дыхания и кровообращения). Антипсихотики используют по показаниям. Поскольку высока вероятность развития соматических осложнений, важно подобрать адекватное симптоматическое лечение.

Абстинентный синдром, вызванный употреблением никотина

Терапия табачного абстинентного синдрома зависит от степени тяжести его проявлений, клинической формы зависи-

мости от табака, наличия сопутствующих психопатологических расстройств, заболеваний и соматических осложнений.

Выраженная потребность в курении при синдроме отмены — причина неудачных попыток бросить курить. Именно поэтому адекватная замена никотина во время острого синдрома отмены позволяет преодолеть желание закурить. Для этого используют заместительную терапию никотинсодержащими препаратами, показаниями для применения которых служат выраженная зависимость от никотина (употребление более 20 сигарет ежедневно, закуривание первой сигареты в течение 30 мин после пробуждения, неудачные попытки бросить курить в анамнезе), степень никотиновой зависимости по тесту Фагерстрема (**табл. 22.31**) 4 балла и более.

При применении заместительной терапии снижается потребность в привычном суточном количестве сигарет, а при одномоментном прекращении курения смягчает синдром отмены.

В настоящее время в России зарегистрированы и доступны несколько форм никотинсодержащих препаратов: никотинсодержащая жевательная резинка, высвобождающие никотин трансдермальные системы и никотиновый аэрозоль.

Никотинзамещающая терапия состоит из двух компонентов.

Таблица 22.31. Тест Фагерстрема на определение степени тяжести никотиновой зависимости

Вопросы и варианты ответов	Баллы
1. Как скоро Вы тянетесь за сигаретой после пробуждения утром?	
1 В течение первых 5 мин	3
2 Через 6–30 мин	2
3 Через 31–60 мин	1
4 Более чем через 60 мин	0
2. Тяжело ли Вам воздержаться от курения в тех местах, где оно запрещено?	
1 Да	1
2 Нет	0
3. От какой сигареты Вам было бы тяжелее всего воздержаться?	
1 От утренней	1
2 От последующей	0
4. Сколько сигарет в день Вы выкуриваете?	
1 До 10	0
2 От 11 до 20	1
3 От 21 до 30	2
4 Более 30	3
5. Когда Вы больше курите — утром или на протяжении дня?	
1 Утром	1
2 На протяжении дня	0
6. Курите ли вы во время болезни, когда должны придерживаться постельного режима?	
1 Да	1
2 Нет	0
Максимальная сумма баллов — 10	
От 0 до 3 баллов — низкий уровень зависимости. При решении прекратить курение основное внимание должно быть уделено психологическим факторам.	
От 4 до 5 баллов — средний уровень зависимости. Желательно использование препаратов замещения никотина.	
От 6 до 10 баллов — высокий уровень зависимости. Резкий отказ от курения может вызвать неприятные ощущения в организме. Справиться с ними помогут препараты замещения никотина	

- Базовая терапия, назначаемая для [illegible] — поддержи- [illegible] в плазме [illegible] 1–3 нед, чтобы [illegible] [illegible] снижается до [illegible] на отмены [illegible] чего снижается и кощ- [illegible] в крови.
- Дополнительный прием никотинсодержащих препаратов при наступлении [illegible] у пациента желание курить [illegible] ситуации. [illegible]

Первое назначение базовой терапии должно включать максимальные дозы никотинсодержащих препаратов, рекомендуемые для данной степени никотиновой зависимости: при высоком уровне никотиновой зависимости — по 4 мг каждые 3 ч; при среднем уровне никотиновой зависимости — по 2 мг каждые 3 ч. По данным многих исследователей, половина неудачных попыток отказа от курения связана с назначением малых доз никотинсодержащих препаратов. После второго визита базовую терапию можно снижать в зависимости от наличия симптомов отмены и самочувствия пациента. Например, прием 4 мг никотинсодержащего препарата можно оставить только в утренние часы, если пациент ранее курил сразу же после пробуждения, а также после еды или вечером; остальные приемы можно заменить на 2 мг. Максимально интенсивная базовая терапия длится не менее 2–3 нед, после чего дозу препаратов начинают постепенно снижать и полностью отменяют никотинсодержащие средства при исчезновении постоянных симптомов отмены. Ведущий фактор при снижении дозы и отмене базовой терапии — самочувствие пациента.

Повышения эффективности терапии можно достичь с помощью комбинированного приема разных форм никотинсодержащих препаратов, например трансдермальной системы и жевательной резинки. Дополнительно назначают введение никотина через ингалятор (4–10 ингаляций), что облегчает симптомы воздержания, но только в первые дни отмены. Во время первого визита пациенту желательно предложить попробовать и жевательную резинку, и ингалятор. Это даст ему возможность почувствовать, что существует некоторая замена привычной для него [illegible] гаты, и пос большим вниманием отнес- [illegible] ся к [illegible] ему [illegible]. Кроме того, пациент может выбрать более удобный для него препарат, который станет дополнительным для никотинзамещающей терапии. Пациент сам должен решить, когда он будет принимать дополнительное лечение. Совет врача должен состоять в том, что дополнительный прием препарата обязателен в следующих случаях:

- наступление любого из симптомов отмены;
- попадание в компанию курящих людей;
- наступление привычной для курения ситуация (волнение, раздражение, сытный обед, вечеринка и т. д.).

Дополнительную терапию можно назначать дольше, чем базовую, в соответствии с потребностями пациента. Симптомы отмены пациент обязательно должен фиксировать ежедневно в течение 1 мес отказа от курения. Это позволит правильно подобрать дозу и длительность базовой терапии.

При наличии соматических противопоказаний (инфаркт миокарда, гипертоническая болезнь, гиперфункция щитовидной железы) применение никотинового пластыря и жевательной резинки нежелательно.

Помимо никотинсодержащих препаратов в качестве заместительной терапии можно использовать средства, чье действие основано на «конкуренции» с никотином за Н-холинорецепторы. При приеме этих медикаментов больные также легче переносят абстинентные расстройства. К таким препаратам относят:

- лобелин** в форме 5% раствора, применяемого по 10–15 капель 5–6 раз в день;
- цитизин, выпускаемый в форме 15% водного раствора в ампулах и таблеток по 0,0015 г;
- варениклин в таблетках по 0,5 мг.

Особенность приема этих препаратов заключается в постепенном наращивании их доз (в течение 5–6 дней) по мере увеличения проявлений табачного абстинентного синдрома, оставлении максимальных

на протяжении всего курса лечения, постепенном снижении доз препаратов начиная за 2–3 дня до окончания лечения и купировании абстинентного синдрома).

Наряду с обязательным никотинзаместительным лечением используют также витаминотерапию (витамины группы В, РР, С), общеукрепляющую (ноотропы), симптоматическую (клонидин) и психофармакотерапию. Особенности терапии табачного абстинентного синдрома заключаются в различном удельном весе применяемых групп препаратов при разных клинических формах табачной зависимости.

Абстинентный синдром, вызванный употреблением летучих растворителей

Подходы к терапии, группы применяемых лекарственных средств практически идентичны таковым при алкогольном абстинентном синдроме. Базовые подходы: проведение инфузионной терапии, назначение ноотропных препаратов, транквилизаторов, барбитуратов, антиконвульсантов, антипсихотиков по показаниям (**табл. 22.32**).

Осложнения и побочные эффекты лечения

Осложнения и побочные эффекты лечения связаны со следующими факторами:

- развитие побочных эффектов и осложнений на введение назначаемых лекарственных средств;
- превышение терапевтической дозы препарата;
- неверно подобранная длительность терапии;
- игнорирование перекрестной толерантности к психоактивным веществам и лекарственным средствам.

Подробнее осложнения и побочные эффекты лечения описаны выше.

Наиболее тяжелые осложнения терапии абстинентного синдрома отражены в **табл. 22.33**.

Таблица 22.32. Группы препаратов, применяемые при лечении абстинентного синдрома, вызванного употреблением летучих растворителей

Вид терапии	Препараты
Дезинтоксикационная терапия в расчете 20–40 мл/кг: плазмозамещающие растворы, гипертонические противоотечные растворы	Изотонический раствор натрия хлорида Декстроза 5%, 40% Инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарная кислота, меглюмина натрия сукцинат Магния сульфат 25% Фуросемид Декстран и др.
Транквилизаторы, барбитураты, препараты смешанного действия	Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин, диазепам и др. Диазепам + циклобарбитал, фенобарбитал, бромизовал + кальция глюконат + кофеин + папаверин + фенобарбитал и др.
Витамины, антиоксиданты, гепатопротекторы, ионные препараты	Тиамин (витамин B_1), пиридоксин (B_6), никотиновая кислота (PP), аскорбиновая кислота (С), тиоктовая кислота, этилметилгидроксипиридина сукцинат, метадоксил, препараты магния и др.
Ноотропные средства	Пирацетам, никотиноил гамма-аминомасляная кислота, аминофенилмасляная кислота и др.
Противосудорожные средства (эпилепсия (эпиприступы развившиеся в анамнезе)	Карбамазепин, вальпроевая кислота, ламотриджин и др.
Симптоматическая терапия	Сердечно-сосудистые средства, диуретические средства и др.
Экстракорпоральная детоксикация	Плазмаферез один раз в сутки в течение 2–3 дней. Объем удаляемой плазмы составляет 5–10% объема циркулирующей плазмы за одну процедуру, при возвращении больному очищенной плазмы методом плазмосорбции объем перфузии составляет 0,5–1,0 объема циркулирующей крови

Таблица 22.33. Осложнения терапии абстинентного синдрома

Препарат	Неблагоприятный эффект	Вариант коррекции
Дексразоксан	Развитие энцефалопатии	Перед введением дексразоксана [illegible]
Фуросемид	Дегидратация, снижение артериального давления	Назначать после восполнения объема циркулирующей крови
Сердечные гликозиды	Брадикардия, экстрасистолия	[illegible] нения [illegible] нарушения, наблюдаемые при абстинентном синдроме
Нифедипин	Тахикардия, повышение артериального давления, отек легких при повторных назначениях	Если применять, то в минимальных поддерживающих дозах
Пропранолол	Брадикардия, артериальная гипотензия, гипогликемия	Применять [illegible] растворами электролитов, препаратами кальция, магния
β-Адреноблокаторы и блокаторы кальциевых каналов (верапамил)	Ухудшение атриовентрикулярной проводимости вплоть до блокады, брадикардия и артериальная гипотензия, острая левожелудочковая недостаточность	Не назначать вместе
Диазепам	Угнетение дыхания	Соблюдать режим дозирования

Прогноз

При неосложненном абстинентном состоянии прогноз благоприятный.

Медикаментозная терапия абстинентного состояния с делирием, вызванного употреблением психоактивных веществ, психотического расстройства и амнестического синдрома[1]

Коды по МКБ-10

- Расстройства вследствие употребления алкоголя.
  - — F10.4. Абстинентное состояние с делирием...
  - — F10.5. Психотическое расстройство...
  - — F10.6. Амнестический синдром...
- Расстройства вследствие употребления опиоидов.
  - — F11.4. Абстинентное состояние с делирием...
  - — F11.5. Психотическое расстройство...
  - — F11.6. Амнестический синдром...
- Расстройства вследствие употребления каннабиноидов.
  - — F12.4. Абстинентное состояние с делирием...
  - — F12.5. Психотическое расстройство...
  - — F12.6. Амнестический синдром...
- Расстройства вследствие употребления седативных или снотворных веществ (F13.-«Т»; F13.-«Н»).
  - — F13.4. Абстинентное состояние с делирием...
  - — F13.5. Психотическое расстройство...
  - — F13.6. Амнестический синдром...
- Расстройства вследствие употребления кокаина.
  - — F14.4. Абстинентное состояние с делирием...
  - — F14.5. Психотическое расстройство...
  - — F14.6. Амнестический синдром...
- Расстройства вследствие употребления других стимуляторов, включая кофеин (F15.-«Т»; F15.-«Н»).
  - — F15.4. Абстинентное состояние с делирием...
  - — F15.5. Психотическое расстройство
  - — F15.6. Амнестический синдром...

[1] Написано совместно с С.Н. Уткиным (канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отделения неотложной терапии ФГБУ «Национальный научный центр наркологии» Минздрава России).

- Расстройства вследствие употребления галлюциногенов (F16.-«Т»; F16.-«Н»).
  — F16.4. Абстинентное состояние...
  — F16.6. Амнестический синдром...
- F17... Для никотиновой зависимости такие нарушения не характерны, в связи с чем отсутствует расшифровка.
- Расстройства вследствие употребления летучих растворителей (F18.-«Т»; F18.-«Н»).
  — F18.4. Абстинентное состояние с делирием...
  — F18.5. Психотическое расстройство...
  — F18.6. Амнестический синдром...
- Расстройства вследствие одновременного употребления нескольких наркотических средств и использованием других психоактивных веществ (F19.-«Т»; F19.-«Н»).
  — F19.4. Абстинентное состояние с делирием...
  — F19.5. Психотическое расстройство...
  — F19.6. Амнестический синдром...

Задачи терапии — восстановление сознания и стабилизация соматического состояния больного.

Тактика терапии включает проведение инфузионной, патогенетической, симптоматической терапии

Критерий эффективности лечения — восстановление сознания и стабилизация жизненно-важных функций.

Общий алгоритм лечебных мероприятий:

- адекватная инфузионная терапия (усиление элиминации);
- назначение энтеросорбентов (уменьшение адсорбции);
- проведение плазмафереза;
- симптоматическая терапия;
- использование психофармакологических средств строго по показаниям.

Подходы к терапии наиболее частого осложнения абстинентного синдрома в виде делирия при всех видах зависимости одинаковы. Наиболее часто в клинической практике наблюдают алкогольный делирий. В связи с этим клинические рекомендации даны на примере алкогольного делирия.

Современная тактика лечения алкогольного делирия независимо от степени его тяжести предусматривает проведение детоксикационной терапии, профилактику нарушений жизненно важных функций организма, а при необходимости — их поддержание (**табл. 22.34**). Уже при появлении ранних признаков делирия целесообразно проведение плазмафереза с удалением 20–30% объема циркулирующей плазмы. Далее проводят инфузионную терапию. Подобная тактика позволяет в значительной степени облегчить течение психоза, а в ряде случаев — предотвратить дальнейшее его развитие. Метод выбора детоксикационной терапии при типичном делирии — форсированный диурез (применение массивной инфузионной терапии в объеме 40–50 мл/кг под контролем центрального венозного давления, электролитного баланса, кислотно-щелочного равновесия, концентрации глюкозы в плазме крови и диуреза, при необходимости назначают диуретики, инсулин). Также в рамках детоксикационной терапии целесообразно назначение энтеросорбентов.

Всегда бывает необходимо восполнение электролитных потерь и нарушений кислотно-основного состояния. Особенно опасна потеря калия, приводящая к возникновению тахиаритмий и остановке сердца. При дефиците калия и при метаболическом алкалозе назначают 1% раствор калия хлорида внутривенно медленно, причем максимальное количество калия, вводимое за 24 ч, не должно превышать 150 мл 1% раствора. При нарушении функций почек введение препаратов калия противопоказано. Конкретные дозы выбирают в зависимости от показателей водно-электролитного баланса и кислотно-щелочного состояния. Для коррекции метаболического ацидоза назначают буферные растворы, содержащие метаболизируемые анионы органических кислот (ацетат, цитрат, малат, глюконат), например стерофундин, комбинированный раствор калия хлорида, натрия хлорида и натрия ацетата в/в медленно под контролем кислотно-основного состояния.

В растворы для внутривенной инфузии добавляют витамины в больших дозах —

Таблица 22.34. Лекарственные средства, рекомендуемые для лечения [illegible]

Состояние	Рекомендуемое лечение
Преходящий, прогрессирующий [illegible]	[illegible]
	[illegible]
	Стерофундин изотонический [illegible] раствор натрия хлорида + натрия [illegible]
	Раствор калия хлорида 1% 100–150 мл в/в капельно (при гипокалиемии, [illegible] диуретиков)
	[illegible] 400 мл в/в капельно
	Терапия, направленная на купирование психомоторного возбуждения [illegible] чская релаксация: раствор диазепама 0,5% 2–4 мл в/м, в/в или в/в капельно [illegible] до 0,06 г/сут, либо раствор бромдигидрохлорфенилбензодиазепина 0,1% 1–4 мл [illegible] внутрь [illegible] до 0,01 г/сут
	[illegible] 4 мл в/м, аскорбиновая кислота 5% 5 мл [illegible] 2 мл в/в [illegible] в/м, аскорбиновая кислота [illegible]
	Гипергомоцистеинемия: терапия метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-[illegible] пил-глицил-пролин 0,1% раствор по 2–4 капли в нос 2 раза в сутки [illegible]
	Гепатопротекторы (адеметионин по 400 мг 1–2 раза в сутки, тиоктовая кислота по 600 мг 1 раз в сутки)
Тяжелые формы делирия: [illegible]	Инфузионная терапия в объеме 40–50 мл/кг под контролем центрального [illegible] давления, электролитного баланса, кислотно-щелочного состояния, концентрации глюкозы в периферической крови и диуреза, при необходимости назначают диуретики [illegible] инсулин). В числе инфузионных средств применяют меглюмина натрия сукцинат 400–800 мл 1,5% раствора внутривенно капельно со скоростью 4–4,5 мл/мин курсом в течение 2–3 дней или комплекс инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарная кислота в количестве 20–40 мл в разведении 200–400 мл 5% раствора декстрозы внутривенно капельно со скоростью 4–4,5 мл/мин курсом в течение 2–3 дней [illegible] 200–400 мл в сутки, стерофундин, калия хлорид + натрия ацетат + натрия хлорид, натрия ацетат + натрия хлорид
	Метадон 10% раствор по 10 мл 1 раз в сутки или этилметилгидроксипиридина сукцинат 5% раствор по 2 мл 2–3 раза в сутки, раствор магния сульфата 25% 10 мл 2 раза в сутки
	При психомоторном возбуждении, судорожном состоянии — барбитураты короткого действия (гексобарбитал натрия, гексобарбитал до 1 г/сут в/в капельно под постоянным контролем дыхания и кровообращения)
	Оксигенотерапия или гипербарическая оксигенация
	Симптоматическое лечение соматических осложнений
Тяжелые формы алкогольного делирия; энцефалопатия Гайе-Вернике и другие тяжелые формы	Мониторинг жизненно важных функций (дыхание, сердцебиение, диурез), регулярный контроль кислотно-щелочного состояния, концентрации калия, натрия и глюкозы в периферической крови
	Сбалансированная инфузионная терапия с учетом имеющихся нарушений
	Краниальная гипотермия
	Ноотропные средства: пирацетам 20% раствор 5–20 мл в/в, полипептиды коры головного мозга по 10 мг внутримышечно в 1 мл 0,9% раствора натрия хлорида
	Витаминотерапия
	Курс гипербарической оксигенации
	Симптоматическое лечение соматических осложнений

В/в — внутривенно, в/м — внутримышечно.

тиамин (до 1 г/сут), пиридоксин, аскорбиновую и никотиновой кислоты.

Назначают препараты, положительно влияющие на обмен веществ (меглюмина натрия сукцинат 400–800 мл 1,5% раствора внутривенно капельно со скоростью 4–4,5 мл/мин курсом в течение 2–3 дней или инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарная кислота в количестве 20–40 мл в 200–400 мл 5% раствора декстрозы внутривенно капельно со скоростью 4–4,5 мл/мин курсом в течение 2–3 дней).

Необходимы также средства, улучшающие реологические свойства крови (декстран по 200–400 мл/сут), мозговое кровообращение (раствор комбинированного препарата, содержащего гексобендин, этамиван и этофиллин, по 2 мл 1–2 раза в сутки или раствор пентоксифиллина 2% по 5 мл 1–2 раза в сутки в разведении 5% раствором декстрозы). Показаны не возбуждающие ЦНС ноотропы (метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролин 0,1% раствор по 2–4 капли в нос 2 раза в сутки или гопантеновая кислота по 0,5 г 3 раза сутки) и гепатопротекторы (адеметионин по 400 мг 1–2 раза в сутки, тиоктовая кислота по 600 мг 1 раз в сутки). Также назначают лекарственные средства и мероприятия, направленные на профилактику гипоксии и отека головного мозга (мельдоний в форме 10% раствора по 10 мл 1 раз в сутки или этилметилгидроксипиридина сукцинат в форме 5% раствора по 2 мл 2–3 раза в сутки, раствор магния сульфата 25% 10 мл 2 раза в сутки, оксигенотерапия, гипербарическая оксигенация, краниальная гипотермия и др.). Необходимы тщательный контроль жизненно важных функций больного (дыхание, сердцебиение, диурез) и своевременное проведение симптоматической терапии, направленной на их поддержание (например, введение сердечных гликозидов при сердечной недостаточности, аналептиков при нарушении функции дыхания и др. Конкретный выбор препаратов и растворов для инфузионной, лекарственной и немедикаментозной терапии следует строить с учетом существующих в каждом конкретном случае нарушений.

Необходимо отметить, что известные в настоящее время психотропные средства не обнаруживают достоверной антипсихотической активности при алкогольных делириях. Показаниями для их применения служат психомоторное возбуждение, выраженные тревога и бессонница, а также судорожные припадки (или наличие их в анамнезе). Препараты выбора — бензодиазепины (диазепам в форме 0,5% раствора по 2–4 мл в/м, в/в или в/в капельно до 0,06 г/сут; 0,1% раствор бромдигидрохлорфенилбензодиазепина 1–4 мл в/м, в/в или в/в капельно до 0,01 г/сут) и барбитураты короткого действия (тиопентал натрия, гексобарбитал до 1 г/сут в/в капельно под постоянным контролем дыхания и кровообращения). При тяжелых алкогольных делириях (профессиональный, мусситирующий варианты делирия) и при острых алкогольных энцефалопатиях введение психотропных средств противопоказано.

Подходы к терапии галлюцинозов, бредовых психозов, энцефалопатий при всех видах зависимости одинаковы. В связи с тем, что наиболее часто в клинической практике встречаются галлюцинозы, бредовые психозы и энцефалопатии, вызванные употреблением алкоголя, рассмотрены варианты именно их терапии.

В лечении острых алкогольных галлюцинозов и бредовых психозов основное место занимает психофармакотерапия (**табл. 22.35**). Препараты выбора — нейролептики с преимущественно антипсихотическим действием (например, галоперидол по 5–10 мг 2–3 раза в сутки или рисперидон 4–6 мг/сут). При выраженных аффективных расстройствах дополнительно применяют бензодиазепины (раствор бромдигидрохлорфенилбензодиазепина 0,1% по 2–4 мл в/м или в/в, **лоразепам** по 0,0025 до 0,015 г/сут). Назначают также ноотропные средства, витамины, симптоматическое лечение.

Основные препараты, используемые при лечении затяжных и хронических галлюцинозов и параноидов, — нейролептики. Назначают галоперидол или другие антипсихотики бутирофенонового, фенотиазинового ряда или атипичные антипсихотики (иногда используют сочетание препаратов). Применяют галоперидол в дозе 10–20 мг/сут, перфеназин в дозе 8–20 мг/сут, рисперидон в дозе 4–6 мг/сут, кветиапин в дозе 300–600 мг/сут, оланзапин в дозе 5–10 мг/сут. При наличии у больного алкогольного бреда ревности препаратами выбора служат трифлуоперазин по 5–15 мг/сут или галоперидол по 10–30 мг/сут.

Для лечения хронических энцефалопатий применяют различные ноотропы, поливитаминные препараты, средства,

28. Попов А.В. Профилактика наркомании: учебный курс. — Курск: КГМУ, 2005. — 216 с.
29. Практическое руководство по лечению табачной зависимости / Под ред. академика РАМН, проф. А.Г. Чучалина, д.м.н. Г.М. Сагарова, К.Ю. Новиковой. — М.: НИИ пульмонологии МЗ РФ.
30. Профилактика и лечение табачной зависимости — приоритетные направления современной медицины: материалы IX Московской научно-практической конференции, Москва, 19 ноября 2009 г. / Коллектив авторов. — М., 2009. — 159 с.
31. Российская Федерация. Министерство здравоохранения и социального развития. Об утверждении Порядка оказания наркологической помощи населению Российской Федерации: Приказ Минздравсоцразвития России от 09.04.2010 г. № 225ан.
32. Рохлина М.Л. Наркомании и токсикомании // Руководство по психиатрии. // Под ред. А.С. Тиганова. — М.: Изд. Медицина. — 1999. — Т. 2. — С. 339–428.
33. Рохлина М.Л., Козлов А.А. Наркомании. Медицинские и социальные последствия. Лечение. — М.: «Анахарсис», 2001. — 208 с.
34. Руководство по наркологии / Под ред. член-корр. РАМН Н.Н. Иванца, в 2-х тт. — Т. 2. — М.: Медпрактика, 2002. — 504 с.
35. Рыбакова Л.Н., Борисова Е.В. «Вакцины» против болезней зависимости и для профилактики срывов и рецидивов наркологических заболеваний (обзор зарубежных публикаций) // Вопросы наркологии. — М., 2009. — № 5. — С. 10–12.
36. Смирнов В.К. Клиника и терапия табачной зависимости. — М., 2000. — 96 с.
37. Узлов Н.Д. Абстинентный синдром при бензиновой токсикомании у подростков / Алкоголизм и неалкогольные токсикомании. — М., 1987. — С. 145–147.
38. Уткин С.И. Алкогольные психозы // Лечащий врач. — 2003. — № 4. — С. 10–16.
39. Цымбал Е.И. Психические расстройства при интоксикации летучими органическими веществами // Вопросы наркологии. — 1999. — № 2. — С. 3[illegible]
40. Российская Федерация. Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации: Федеральный закон от 21.11.2[illegible] № 323-ФЗ.
41. Analysis: Forecasting and Control. Holden-Day.
42. Babor T., Hoffman M., Del Boca F., Hesselbrock V., Meyer R., Dolinsky Z., Rounsaville B. Types of alcoholics: I. Evidence for an empirically derived typology based on indicators of vulnerability and severity. Arch. of General Psychiatry. — 1[illegible]. Vol. 49. — № 8. — P. 599–608.
43. Liamis G., Milionis H., Rizos C. et al. M[illegible] anisms of hyponatraemia in al[illegible] patients // Alcohol and Alcoholism. 2000. — Vol. 35. — № 6. — P. 12–16.
44. McLellan A. T., O'Brien C.P. Metzger [illegible] et al. How effective is substance abuse treatment-compared to what? / In O'Brien C. [illegible] Jaffe J. (eds). Addictive States. New York: Raven Press, 1992. — P. 231–252.
45. O'Brain. Treatment of alcoholism as a chronic disorder / In Jasson B., Jornvall [illegible] Rydberg U. et al (eds). Toward a molecular Basis of alcohol Use and Abuse. Basel - Switzerland: Birkhauser Verlag, 1994. - P. 349–359.
46. Rankin H., Hodgson R., Stockwell T. The concept of craving and its measurment // Behav. Res. Ther. — 1979. — Vol. 17 - P. 379–387.
47. Schuckit M., Antenelli R., Bucholz K., Hesselbrock V., Tipp J. The time course of development of alcohol-related problems in men and women // J. Studies on Alcohol. — 1995. — Vol. 56. — P. 218–225.
48. Schuckit M., Daeppen J., Tipp J. Hesselbrock M., Bucholz K. The clinical course of alcohol-related problems in alcohol dependent ana nonalcohol dependent drinking women and men // J. Studies on Alcohol. — 1998. — Vol. 59. — № 5. — P. 581–5[illegible]

Глава 23. Умственная отсталость и нарушения психологического развития, поведенческие и эмоциональные расстройства в детском и подростковом возрасте

Умственная отсталость

Умственная отсталость — состояние, обусловленное врожденным или рано приобретенным недоразвитием психики с выраженной недостаточностью интеллекта, затрудняющее или делающее полностью невозможным адекватное социальное функционирование индивидуума.

Эпидемиология

Распространенность умственной отсталости среди различных возрастных групп населения в значительной степени различается, что можно объяснить значимостью критерия социальной адаптации при постановке диагноза. Максимальные значения данного показателя приходятся на возраст 10–19 лет, т.е. возраст, в котором общество предъявляет наиболее высокие требования к уровню познавательных способностей населения. Показатели распространенности умственной отсталости в мире варьируют в широком диапазоне — от 3,4 до 24,6 и более на 1000 человек подросткового возраста.

Этиология и патогенез

Недостаточность интеллекта может быть следствием влияния многих факторов, нарушающих развитие и созревание головного мозга. Только среди экзогенных вредностей известно более 400, действие которых во время беременности может нарушить эмбриогенез. Наряду с ними существуют патогенные факторы перинатального и раннего постнатального периодов — гипоксия, нейроинфекции, различные соматические заболевания

Указатель описаний ЛС

Продолжение см. на с. 694

Указатель описаний ЛС

и др. Важную роль в развитии умственной отсталости играют последственные факторы, реализующиеся как по механизмам действия, так и по проявлениям наследственной патологии. Наконец на возникновение психического недоразвития влияет дефицит сенсорной стимуляции в раннем возрасте, т.е. психическая депривация.

Говоря о патогенезе умственной отсталости, правильнее говорить о патогенезе заболеваний, при которых одним из симптомов, как правило, самым тяжелым, выступает нарушение развития головного мозга. Однако есть и общие для всех форм психического недоразвития патогенетические звенья, среди которых важная роль принадлежит хроногенному фактору, т.е. периоду онтогенеза, когда происходит поражение развивающегося мозга. Различные патогенные факторы (как генетические, так и экзогенно-органические), действуя в один и тот же период онтогенеза, могут вызвать сходные изменения в головном мозге, которые характеризуются идентичными или близкими клиническими проявлениями, в то время как один и тот же патогенный фактор, воздействуя на различных этапах онтогенеза, может вызывать разные последствия.

Классификация

Клиническая классификация по уровню интеллектуального функционирования предусматривает выделение следующих степеней умственной отсталости:

- **легкая** с коэффициентом умственного развития в диапазоне 50–69 (в социально-культуральных условиях, не требующих продуктивности в отвлеченно-теоретической сфере, пациенты социально адаптированы, способны к самостоятельному социальному функционированию);
- **умеренная** с коэффициентом умственного развития в диапазоне 35–49 (социальное функционирование пациентов в значительной степени ограничено, на протяжении жизни они нуждаются в надзоре и организующей помощи интеллектуально полноценных лиц, возможно приобретение основных навыков, необходимых для чтения, счета, письма, овладение простыми трудовыми навыками),
- **тяжелая** с коэффициентом умственного развития в диапазоне 20–34 (уровень речевого развития пациентов позволяет поддерживать контакты с другими людьми, при организующей помощи способны участвовать в несложных трудовых процессах, но навыками, необходимыми для чтения, письма и счета, как правило, не овладевают);
- **глубокая** с коэффициентом умственного развития ниже 20 (понимание и использование речи ограничи

вается выполнением основных команд и выражением элементарных просьб, навыками самообслуживания не владеют).

Клинико-патогенетическая классификация включает:

- **экзогенно обусловленные формы** (в том числе этиологически неясные);
- **наследственные формы** поражения мозга, не связанные первично с формированием анатомо-физиологической основы интеллекта;
- **легкие формы** умственной отсталости, обусловленные генетической вариабельностью интеллекта в норме.

Умственная отсталость — полиморфная группа патологических состояний, включающая большое разнообразие клинико-психопатологических расстройств. Выделяют клинически **дифференцированные** и клинически **недифференцированные** формы умственной отсталости.

Клинически дифференцированная умственная отсталость включает нозологически самостоятельные заболевания, для которых умственная отсталость служит лишь одним из симптомов, как правило, самым тяжелым. Чаще это генетически обусловленные нарушения, реже — клинически очерченные синдромы, этиология которых еще не ясна. К дифференцированным формам принято относить также варианты интеллектуального недоразвития, выделяемые по одному клиническому симптому, отражающему общее патогенетическое звено поражения головного мозга, при всем разнообразии этиологических и патогенетических механизмов, вызывающих это нарушение, например микроцефалию, гидроцефалию и др. К этой же группе относят и некоторые экзогенно обусловленные формы умственной отсталости при наличии определенной специфичности клинической картины.

Приведенная ниже классификация дифференцированных форм умственной отсталости разработана Г.С. Маринчевой и М.С. Вроно.

- Наследственно обусловленные формы.
  - — Синдромы с множественными врожденными аномалиями:
    - › хромосомные заболевания;
    - › генетические синдромы с неясным типом наследования;
    - › моногенно наследуемые синдромы.
  - — Наследственные дефекты обмена.
  - — Факоматозы.
  - — Неврологические и нервно-мышечные заболевания с умственной отсталостью.
- Умственная отсталость смешанной (наследственно-экзогенной природы).
  - — Микроцефалия.
  - — Гидроцефалия.
  - — Краниостеноз.
  - — Врожденный гипотиреоз.
- Экзогенно обусловленные формы умственной отсталости.
  - — Алкогольная фетопатия (фетальный алкогольный синдром).
  - — Инфекционные эмбриофетопатии (рубеолярная, токсоплазмозная, цитомегаловирусная).
  - — Гемолитическая болезнь новорожденных.

Клинически недифференцированная умственная отсталость — умственная отсталость, не имеющая специфической клинико-психопатологической и соматоневрологической клинической картины.

Клинические признаки и симптомы

Наследственно обусловленные формы дифференцированной умственной отсталости

Болезнь Дауна — наиболее частая форма хромосомной аномалии.

Частота в популяции — 1:700. Выделяют 3 цитогенетических варианта:

- регулярная трисомия по 21-й хромосоме (до 93% случаев болезни Дауна);
- несбалансированная транслокация с участием 21-й хромосомы;
- мозаицизм хромосомного набора — наличие у одного индивидуума клеток с нормальным и анормальным кариотипом.

Клинически наиболее часто отмечается брахиоцефалический череп со сглаженным затылком и уплощенным лицом, косой разрез глаз, эпикант, гипертелоризм, широкая и уплощенная переносица.

У большинства больных короткая шея, широкие кисти с короткими пальцами. Кожа обычно сухая, на лице — шелушащаяся, щеки с характерным румянцем. Есть типичные дерматоглифические особенности в виде поперечной борозды ладоней, одной сгибательной складки на V пальце. Почти у половины больных встречаются врожденные пороки сердца, желудочно-кишечного тракта. При полной трисомии 21-й хромосомы отмечается умеренная и тяжелая умственная отсталость, при мозаицизме часто встречается легкая умственная отсталость и даже нормальный интеллект. Больные обычно ласковы, добродушны, привязчивы, неплохо усваивают простые житейские навыки.

Синдром Мартина–Белла (рецессивная сцепленная с полом умственная отсталость с ломкой Х-хромосомой).

Частота в популяции составляет среди мальчиков 1,8:1000, среди девочек — 1:2000.

Наиболее характерны следующие признаки: большие оттопыренные уши, высокое аркообразное нёбо, нос часто с клиновидным кончиком и широким основанием, высокий выступающий лоб, долихоцефалический череп, удлиненное лицо с уплощенной средней частью. Часто встречается макроорхизм при отсутствии изменения эндокринной функции. Психическое состояние больных характеризуется выраженным интеллектуальным недоразвитием; встречаются и более легкие формы. Практически у всех больных отмечаются специфические особенности речи, рассматриваемые в виде признака, характерного для данной патологии и имеющего диагностическое значение. Темп речи быстрый, часто отмечаются персеверации, характеризуемые быстрым повторением целых фраз или их окончаний. Нередко можно обнаружить своеобразную симптоматику с аутистическим поведением, эхолалией, двигательными расстройствами кататоноподобного характера.

Синдром «лицо эльфа» (синдром Уильямса–Бейрена, тяжелая идиопатическая гиперкальциемия) обусловлен микроделецией 7-й хромосомы.

Характерен внешний вид больного: опущенные вниз щеки, маленький подбородок, сдавленный в висках лоб, большой рот, полные губы, своеобразный разрез глаз с припухшими веками, сходящееся косоглазие, звездчатая картина радужки глаз, часто синеватые склеры, своеобразная форма носа с закругленным тупым кончиком. Зубы удлиненные, редкие. Отмечаются выраженные особенности строения: при общем отставании в росте и массе тела шея удлиненная, грудная клетка узкая, талия низкая, ноги Х-образные. Суставы отличаются повышенной разгибаемостью. Голос у больных низкий и хрипловатый. Отмечается значительное сходство психопатологической картины. У больных относительно большой словарный запас, они словоохотливы, склонны к подражанию, практически всегда обладают хорошим музыкальным слухом. Вместе с тем страдают пространственные представления, способность к организации и планированию деятельности. Характерны такие личностные особенности, как добродушие, приветливость, способность к сопереживанию, послушание.

Хромосомы XXY-синдром (синдром Кляйнфельтера)

Частота в популяции составляет 1 на 850 мальчиков, среди умственно отсталых — 2,5%.

Основные проявления синдрома — гипогонадизм и признаки, свойственные обоим полам. Особенности телосложения: высокий рост, евнухоидное телосложение, нередко гинекомастия. Часто встречаются диспластические стигмы. У многих больных имеются специфические дерматоглифические признаки: поперечная ладонная складка, дистальное расположение трирадиуса, увеличение частоты дуг на пальцах, снижение гребневого счета. Интеллектуальная недостаточность варьирует от пограничной до легкой умственной отсталости; возможен нормальный интеллект. Для синдрома Кляйнфельтера характерна диссоциация между нетяжелой интеллектуальной недостаточностью и выраженной эмоционально-волевой незрелостью.

Синдром моносомии по Х-хромосоме (синдром Шерешевского–Тернера, моносомия Х)

Среди новорожденных девочек встречается с частотой 1:3000, а среди умственно отсталых девочек — 1:1500.

У больных отмечаются особенности телосложения: низкий рост, короткая шея с характерной крыловидной кожной складкой, протягивающейся от сосцевидного отростка височной кости до акромиального отростка лопатки. Деформированные уши расположены низко, на коже лица, туловища, конечностей нередко видны пигментные пятна различной величины. Наружные половые органы недоразвиты, отсутствуют или слабо выражены молочные железы, оволосение на лобке не выражено, менструации, как правило, отсутствуют. Внутренние половые органы также недоразвиты: матка гипопластична, шейка матки укорочена или раздвоена, на месте яичников — фиброзные тяжи, иногда с элементами ткани яичников. Нередко отмечаются пороки сердечно-сосудистой системы. Дерматоглифические особенности: дистальное расположение осевого трирадиуса, поперечная ладонная складка, увеличение частоты узоров в области гипотенера, высокий гребневой счет. Интеллектуальное развитие в большинстве случаев нормальное, однако снижение интеллекта встречается значительно чаще, чем в популяции.

Трисомия Х (синдром трипло-Х) характеризуется разнообразными фенотипическими проявлениями. Случаи установления диагноза на основании клинической картины встречаются редко. Наиболее часто наблюдаются телосложение по мужскому типу, изменение формы черепа, гипертелоризм, эпикант, высокое небо, уплощенная переносица, изменение формы и расположения ушных раковин, искривление и укорочение V пальца. У 75% женщин с трисомией Х отмечается различная степень интеллектуального снижения.

Синдром Лоренса–Муна–Барде–Бидля характеризуется аутосомно-рецессивным типом наследования, хотя некоторые авторы высказывают предположение о доминантном наследовании [illegible] факторной природе заболевания. Частота в популяции составляет 1:160 000. Клиническая картина определяется такими основными нарушениями, как гипогонадизм, ожирение, заболевания глаз (пигментный ретинит, переходящий в пигментную дегенерацию сетчатки, атрофию зрительных нервов), синдактилия или полидактилия. Психическое недоразвитие варьирует от легкой умственной отсталости до тяжелой.

Арахнодактилия (синдром Марфана) наследуется по аутосомно-доминантному типу с высокой пенетрантностью и различной экспрессивностью. Частота в популяции 4:100 000. Соотношение полов одинаковое. В основе патогенеза лежит нарушенное строение коллагена. Арахнодактилия или отдельные ее признаки могут встречаться у нескольких членов одной семьи. Больные имеют характерный внешний облик: высокий рост, истончение подкожной клетчатки, удлиненные и утонченные конечности, «паучья» форма пальцев рук. Лицо узкое, череп увеличен в сагиттальном размере, небо высокое. Пороки развития скелета сочетаются с пороками развития сердечно-сосудистой системы и глаз. Характерны специфические особенности психических процессов: замедленность, тугоподвижность, недостаточность побуждений и активности.

Фенилкетонурия наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Заболевание связано с нарушением обмена фенилаланина; обнаруживается у 1% умственно отсталых лиц. Средняя частота встречаемости по результатам массовых обследований новорожденных составляет 1:10 000; мальчики и девочки болеют одинаково часто. Типичный признак — депигментация (от отчетливого альбинизма до светлого цвета волос и радужной оболочки), которая сочетается с диспластичным телосложением и своеобразным мышиным запахом, исходящим от мочи и кожи ребенка. Довольно часто отмечаются экзематозные поражения кожи. У большинства больных (92–96%) выявляется умеренная и тяжелая умственная отсталость. Психический статус характеризуется разнообразными

расстройствами поведения, чаще возбуждением с двигательными стереотипиями, а также аутизмом. У 25–50% больных наблюдается судорожный синдром, изредка возникают психотические состояния.

Гистидинемия наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Частота встречаемости — от 1:10 000 до 1:45 000. Соотношение полов одинаковое. При биохимическом исследовании отмечают повышенную концентрацию гистидина в плазме крови, отсутствие активности гистидиназы в клетках печени. Клиническая картина характеризуется умеренным отставанием в психическом развитии, моторной алалией, эмоциональной лабильностью. Неврологические изменения включают интенционный тремор, судороги, атаксию.

Гомоцистинурия наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Частота встречаемости — 1:36 000. Соотношение полов одинаковое. Заболевание связано с нарушением обмена метионина. Типичны аномалии глаз: эктопия хрусталика, катаракта, глаукома, миопия. Часто встречаются деформации суставов, сколиоз, воронкообразная грудная клетка, крыловидные лопатки, а также остеопороз, склонность к переломам костей. Внешний вид такой же, как у больных с синдромом Марфана. У 75% больных отмечается умственная отсталость от пограничной до глубокой. Заболевание имеет медленно прогрессирующее течение.

Лейциноз (болезнь кленового сиропа) наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Частота в популяции составляет от 1:125 000 до 1:300 000. Основа патогенеза — нарушение метаболизма трех аминокислот: лейцина, изолейцина, валина. Существует несколько вариантов лейциноза. Для классического варианта характерно начало заболевания на первой неделе жизни ребенка: появляется рвота, характерный запах мочи, напоминающий аромат кленового сиропа, а также пронзительный крик. На фоне тяжелой умственной отсталости отмечается быстрое нарастание органического поражения центральной нервной системы (ЦНС), приводящего к смерти ребенка.

Галактоземия и фруктоземия наследуются по аутосомно-рецессивному типу. Частота заболевания в разных популяциях варьирует от 1:13 000 до 1:187 000. Соотношение полов одинаковое. Заболевания связаны с нарушением углеводного обмена. Галактоземия и фруктоземия имеют сходную клиническую картину. Дети с первых дней жизни страдают поносом, гипотрофией и другими соматическими расстройствами, которые приводят в большинстве случаев к смерти в первые 6 мес жизни. У выживших развивается глубокая умственная отсталость. При галактоземии признаки заболевания появляются после приема молока, при фруктоземии — в период введения в пищу грудным детям фруктовых соков и пюре. При своевременно начатом лечении дети развиваются нормально.

Липидозы — группа заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования, при которых в клетках разных органов, включая головной мозг, происходит накопление липидов. Частота встречаемости составляет от 1:80 000 до 1:180 000. К липидозам относят такие заболевания, как амавротическая идиотия, болезнь Ниманна–Пика, болезнь Гоше и др. В основе заболеваний лежит недостаточность ферментов, участвующих в обмене липидов. Заболевания обычно начинаются вскоре после рождения или к концу первого года жизни; сопровождаются прогрессирующим слабоумием, в связи с чем отнесение их к умственной отсталости довольно условно. Больные умирают в детском возрасте.

Мукополисахаридозы — большая группа заболеваний, объединенная общим признаком — нарушением обмена гликозаминогликанов (кислых мукополисахаридов). К настоящему времени установлено 11 нарушений обмена кислых мукополисахаридов с различным первичным биохимическим дефектом. Характерные признаки этой группы заболеваний — накопление в клетках органов и тканей кислых мукополисахаридов и повышение экскреции этих веществ с мочой. Наиболее изучены синдром Хюрлер (гаргоилизм), синдром Гюнтера и синдром Санфилиппо.

- **Синдром Хюрлер** (мукополисахаридоз I типа) встречается с частотой 1:20 000–[illegible]. Тип наследования аутосомно-рецессивный. Заболевание характеризуется множественными изменениями скелета и внутренних органов; сопровождается грубыми нарушениями нервной системы, приводящими к тяжелым формам олигофрении. Большинство детей умирают в возрасте 10–12 лет при тяжелой соматической и психической деградации.
- **Синдром Гюнтера** (мукополисахаридоз II типа) наследуется как сцепленный с полом рецессивный признак, страдают только мальчики. Встречается реже, чем синдром Хюрлер. Первые признаки заболевания появляются к 2–4 годам. По сравнению с синдромом Хюрлер течение менее прогредиентное, а умственная отсталость — менее глубокая. Патологоанатомическая картина при синдроме Гюнтера такая же, как и при синдроме Хюрлер. Описаны более легкие случаи заболевания с умеренным интеллектуальным дефектом и продолжительностью жизни до 50–60 лет.
- **Синдром Санфилиппо** (мукополисахаридоз III типа) от описанных выше отличается меньшей выраженностью соматических изменений и быстро прогрессирующей умственной отсталостью. Больные умирают в детском возрасте от присоединившейся инфекции.

Факоматозы — группа наследственных прогрессирующих заболеваний, характеризуемых сочетанным поражением кожи, глаз, нервной системы и внутренних органов. Наследуется преимущественно по аутосомно-доминантному, реже — по аутосомно-рецессивному типу.

Нейрофиброматоз Реклингхаузена. Частота в популяции — 1:3000 новорожденных. Основные клинические признаки в детском возрасте — множественные пятна на коже цвета кофе с молоком; возможны и другие изменения (сосудистые пятна, очаги депигментации, гипертрихоз, очаговое поседение). С возрастом на коже больных появляются характерные опухоли, имеющие форму папиллом. Нейрофиброматоз встречается в двух формах — центральной и периферической. При наличии опухоли в полости черепа симптоматика развивается в зависимости от ее локализации и темпов роста. Периферическая форма нейрофиброматоза встречается чаще; при ней умственная отсталость неглубокая и непрогрессирующая.

Туберозный склероз (болезнь Бурневилля–Прингла) вызван аутосомно-доминантным геном. Более 80% случаев обусловлены вновь возникшими мутациями. Частота в популяции составляет 1:20 000. Соотношение полов одинаковое.

Первый признак поражения — депигментированные пятна. Еще один симптом — розовато-красные плотные на ощупь узелковые высыпания (*adenoma sebaceum*) — появляется к 4–5 годам. Узелки обычно расположены на лице в виде бабочки и на подбородке. Реже у больных с возрастом возникают участки «шагреневой кожи» в пояснично-крестцовой области. Поражение нервной системы проявляется умственной отсталостью и эпилептиформным синдромом. При появлении припадков развитие детей прекращается, отмечаются признаки регресса, а также изменения личности по психопатоподобному типу и психозы. Большинство больных умирают в возрасте 20–25 лет.

Смешанные (наследственно-экзогенные) формы дифференцированной умственной отсталости

Врожденный гипотиреоз наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Частота составляет 1:3600–4000. В комплексе различных этиологических факторов врожденного гипотиреоза описаны наследственные нарушения обменных процессов. К настоящему времени известно 6 вариантов заболевания. Наследственные дефекты обмена йода проявляются в нарушении образования и функционировании гормонов щитовидной железы на разных ступенях их метаболизма.

Дети резко отстают в психомоторном развитии; имеют характерный внешний вид: короткая шея, широкий нос, узкие глазные щели, отечные веки, полуоткры-

гый рот, увеличенный язык (мак[illegible]ция), сухая отечная кожа, редкие волосы, отмечается низкий голос.

Первичный краниостеноз — следствие преждевременного заращения швов черепа. В клинической картине наряд[illegible] с признаками умственной отсталости [illegible]тельное место принадлежит признак[illegible] повышенного внутричерепного давления (головная боль, рвота, расстройство [illegible]ния, снижение зрения).

Экзогенно обусловленные формы дифференцированной умственной отсталости

Фетальный алкогольный синдром вызван тератогенным воздействием алкоголя. В настоящее время это наиболее частая форма нозологически специфической умственной отсталости. Частота синдрома достигает 1 на 300 новорожденных.

Характерные клинические признаки — низкий рост, небольшая масса тела, уменьшенная окружность головы, а также аномалии в строении лица (блефарофимоз, удлиненный и сглаженный фильтр, большой рот с тонкими губами, тугоподвижность суставов и другие стигмы дизэмбриогенеза). Особенности дерматоглифики проявляются изменениями ладонных борозд, чаще встречается поворот дистальной борозды к лучевому краю ладони. Кроме интеллектуального недоразвития (от тяжелой умственной отсталости до низкой интеллектуальной нормы) часто наблюдаются нарушения памяти, внимания, а также гипердинамический синдром и нарушения поведения.

Умственная отсталость, вызванная токсоплазмозом, сочетается с изменениями со стороны глаз (хориоретинит, микрофтальм, катаракта) и судорожными припадками.

Гемолитическая болезнь новорожденных характеризуется триадой симптомов: экстрапирамидными нарушениями, тугоухостью, умственной отсталостью.

Умственная отсталость, обусловленная врожденным сифилисом, включает остаточные явления перенесенного плодом специфического процесса и умственную отсталость. Среди психопатологических [illegible]ния органов чувств (кератиты, [illegible] риниты), внутренних [illegible] (периоститы, остеофиты); различные [illegible] [illegible]ние конечно[illegible] видный нос, деформация черепа и др.

Недифференцированные формы умственной отсталости

В эту группу входят относительно легкие формы интеллектуальной недостаточности, возникающие в семьях, для которых характерн[illegible] умственной отсталости и наличие [illegible] социальных условий, способствующих ее возникновению. Возможен смешанный генез, включающий наследственно-детерминированный низкий уровень интеллектуального недоразвития и дополнительные экзогенно-органические воздействия на ранних этапах онтогенеза, что приводит к утяжелению проявлений умственной отсталости.

Многие случаи недифференцированной умственной отсталости, будучи легкими по своим проявлениям, рассматриваются в детском возрасте как задержка психического развития, в более старшем возрасте — как пограничная умственная отсталость или как крайний вариант низкого интеллектуального развития у биологически полноценных лиц.

Умственная отсталость, обусловленная экзогенно-органическими факторами, характеризуется обычно более значительным уровнем интеллектуального дефекта, а также наличием осложняющей психопатологической симптоматики.

При всем полиморфизме симптоматики можно выделить 2 основных критерия, типичных для большинства форм умственной отсталости.

- Недоразвитие носит тотальный характер и касается не только интеллектуальной деятельности и личности больного, но и всей психики в целом. Признаки недоразвития обнаруживаются не только со стороны мышления, но и со стороны других психических функций — вос-

... памяти, внимания, эмоцио-
...но-волевой сферы и др.
...тотальном психическом недоразви-
...ный план выступает недоста-
...ночность высших форм познавательной
...тельности — обобщения и абстрак-
...ции. Слабость абстрактного мышления
...находит отражение и в особенностях
...восприятия, внимания, памяти.

Структура психического недоразвития
...может быть неравномерной и не исчер-
...ываться характерными для типичной
...умственной отсталости симптомами. В связи с этим
...выделяют осложненные формы умствен-
...ной отсталости. К ним относят варианты
...с наличием дополнительной по отноше-
...нию к синдрому общего психического не-
...доразвития психопатологической симпто-
...матики. При этом можно наблюдать весь
...диапазон психических расстройств, на-
...блюдаемых у интеллектуально полноцен-
...ных лиц. Частота этих расстройств среди
...лиц с указанными формами умственной
...отсталости по меньшей мере в 3–4 раза
...выше, чем в общей популяции.

Основная роль в возникновении осложненных форм умственной отсталости отводится экзогенно-органическим и социально-средовым факторам. Именно они приводят к возникновению наиболее выраженных и стойких форм социальной дезадаптации как в школьном, так и в более старшем возрасте.

Одна из наиболее распространенных форм — умственная отсталость, осложненная психомоторной расторможенностью. Поведение таких детей характеризуется повышенной двигательной активностью, импульсивностью, импульсивностью, трудностью в управлении ими и привлечении их к целенаправленной, планомерной деятельности, нарушением концентрации внимания, повышенной отвлекаемостью, эйфорическим оттенком настроения, недостаточным чувством дистанции. Наибольшая выраженность синдрома отмечается в дошкольном и младшем школьном возрасте, тогда как к 10–12 годам эти проявления в большинстве случаев редуцируются, хотя при неблагоприятных условиях на их основе могут формироваться неврозоподобные расстройства.

Умственно отсталые дети и подростки с явлениями церебральной астении отличаются повышенной утомляемостью, истощаемостью, выявляемой при незначительной психической нагрузке; неравномерной работоспособностью с нарушением внимания, памяти; замедленным темпом психической деятельности.

Вариант с выраженной речевой патологией предусматривает наличие таких форм речевой патологии, как дизартрия, дислалия, недоразвитие речи, превышающее степень интеллектуальной недостаточности.

Психопатоподобные расстройства (расстройства поведения по Международной классификации болезней 10-го пересмотра, МКБ-10) при умственной отсталости встречаются достаточно часто. При варианте с преобладанием аффективной возбудимости отмечаются выраженная раздражительность, конфликтность, агрессивность, колебания настроения с дисфорическим оттенком. Вариант с преобладанием психической неустойчивости характеризуется слабостью волевой активности, зависимостью поведения от внешних условий, преобладанием мотивов получения удовольствия, новых впечатлений, чем обусловлена склонность к уходам и бродяжничеству, воровству, употреблению алкоголя и наркотиков, раннему началу сексуальной жизни. Характерны повышенная внушаемость и подчиняемость, беззаботность, нестойкость привязанностей. Описанные особенности поведения и аффективного реагирования обнаруживаются достаточно рано, но лишь в подростковом возрасте приобретают очерченные формы синдрома.

Неврозоподобные расстройства при умственной отсталости в изолированном виде наблюдают обычно лишь у детей дошкольного возраста. В дальнейшем к ним присоединяются вторичные невротические проявления как реакции на школьную несостоятельность и на другие психотравмирующие ситуации, которые легче возникают у подростков с менее сформированным уровнем личности. Наиболее часто при интеллектуальной недостаточности у детей дошкольного и младшего

школьного возраста встречаются системные моносимптоматические непсихотические расстройства (тики, заикание, энурез, расстройства сна), которые могут наблюдаться и в подростковом возрасте. Нередко встречаются тревожные и депрессивно-дистимические расстройства, чаще невротического характера.

Психозы при умственной отсталости встречаются чаще, чем в популяции интеллектуально полноценных лиц. Они неодинаковы по своей нозологической принадлежности, имеют различную психопатологическую структуру. Наряду с нозологическими формами, наблюдаемыми у интеллектуально полноценных лиц, они приобретают атипичность клинической картины и течения за счет формирования на неполноценной почве; встречаются психозы, служащие одним из проявлений нозологически самостоятельных заболеваний с клинической картиной умственной отсталости (*см. выше разделы, посвященные дифференцированным формам умственной отсталости*).

У лиц с умственной отсталостью чаще, чем у интеллектуально полноценных, возникают реактивные и резидуально-органические психозы. Шизофрения у них (олигофрения) характеризуется в целом теми же основными признаками, что и обычная шизофрения, имеет аналогичные клинические формы и типы течения. Отличительные черты — бедность и элементарность психопатологической симптоматики, своеобразная структура слабоумия, в которой признаки общего психического недоразвития сочетаются с проявлениями шизофренического процесса.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

При умственной отсталости, представляющей собой полиморфную группу патологических состояний, отмечается большое разнообразие клинико-психопатологических расстройств. В связи с этим перед врачом, обследующим умственно отсталого ребенка или подростка, возникает необходимость решения нескольких задач:

- оценить степень [illegible] дезадаптации [illegible]
- выявить [illegible] расстройства [illegible] ребенка [illegible]
- диагностировать психологические [illegible] клинико-психологические [illegible] отсталостью (см. выше «Дифференцированные формы умственной отсталости»);
- оценить степень [illegible] ребенка или подростка [illegible] альными недоразвитиями в [illegible] учебные и трудовые навыки.

Диагностический план [illegible] ющие мероприятия:

- Психиатрическое исследование:
  - объективный анамнез, который [illegible] в результате расспроса родственников или лиц, знающих характер пациента и его способности в повседневной жизни;
  - анализ медицинской документации;
  - субъективный анамнез (если получение сведений представляется возможным в силу когнитивных способностей пациента).
- Клиническое обследование, во время которого выявляют:
  - сформированность пространственно-временных представлений — степень ориентировки в окружающей обстановке, во времени;
  - уровень речевого развития, в том числе способность поддерживать речевой контакт с врачом, давать связные и последовательные анамнестические сведения, понимать сложные логико-грамматические конструкции;
  - сформированность мыслительных операций (анализ, синтез, установление причинно-следственных связей);
  - уровень знаний об окружающем мире, степень ориентации в вопросах обиходности, окружающего пациента социума;
  - особенности мотивационно-потребностной сферы.

особенности памяти, внимания, работоспособности;
— особенности эмоциональных проявлений;
— сопутствующие психические и психоневрологические расстройства, имеющиеся на момент обследования.

- Физикальное обследование, направленное на выявление неврологических симптомов, возможных соматических аномалий, специфических для ряда дифференцированных форм умственной отсталости, пороков развития, стигм дизэмбриогенеза (обследование проводит с привлечением врачей-консультантов других специальностей — невролога, генетика, окулиста, терапевта и др.).
- Лабораторные исследования с целью установления нозологического диагноза при умственной отсталости на биохимическом или цитогенетическом уровне с выявлением специфических нарушений метаболизма или хромосомного набора.
- Инструментальные исследования, позволяющие верифицировать характер органического поражения ЦНС, а иногда и установить патогенетические механизмы возникновения дополнительных к синдрому умственной отсталости психоневрологических и патопсихологических расстройств.
  — Эхоэнцефалография позволяет выявить наличие внутренней гидроцефалии, при которой наблюдается увеличение размеров боковых и третьего желудочков мозга, появление высокоамплитудных эхо-сигналов.
  — Реоэнцефалография дает возможность раздельно исследовать гемодинамику в основных сосудистых бассейнах головного мозга — внутренней и наружной сонных артериях, позвоночной артерии. Установление сосудистого фона позволяет произвести рациональный выбор терапии, осуществлять контроль проводимого лечения.
  — Электроэнцефалография (ЭЭГ) отражает уровень зрелости и функциональной активности головного мозга. По результатам ЭЭГ устанавливают наличие патологических изменений, определяют их локализацию, следят за динамикой патологического процесса, в том числе по изменению эпилептической активности.
  — Компьютерная (КТ) или магнитно-резонансная (МРТ) томография показаны при подозрении на наличие разнообразных органических внутричерепных изменений, в том числе дегенеративных изменений мозговой ткани.
- Экспериментально-психологическое (патопсихологическое) исследование, состоящее из разнообразных методик, в том числе психометрических (тест Векслера). Выбор методик зависит от задач исследования и вопросов, которые врач ставит перед психологом.

Поскольку большинство случаев умственной отсталости остается этиологически не ясными, для врача, имеющего дело с умственно отсталым пациентом, важно определить, возможно ли на основании клинических особенностей разграничить наследственные и экзогенно обусловленные формы.

В настоящее время на этот вопрос следует ответить так: до тех пор пока у больного не диагностирована какая-либо определенная нозологически специфическая форма поражения (чаще наследственная, реже экзогенного генеза), этиологический диагноз можно ставить лишь предположительно, т.е. поражение можно отнести к «вероятно наследственным» или к «вероятно экзогенным».

В отечественной психиатрии дифференциация семейно-наследственной умственной отсталости от интеллектуального дефекта, вызванного органическим поражением мозга, основана на клинической картине недоразвития в целом с учетом не только особенностей нарушения структуры познавательной деятельности, но и совокупности психопатологических и соматоневрологических проявлений (*см. раздел «Клинические признаки и симптомы»*).

Диагностика умственной отсталости по МКБ-10 основана на следующих диагностических критериях:

- уровень интеллектуального функционирования, определяемый при помощи психометрических методов обследования;
- уровень адаптации к повседневным процессам нормального социального окружения.

Умственную отсталость подразделяют на легкую, умеренную, тяжелую и глубокую — F70–F73.

Шифр F78 («Другая умственная отсталость») ставят в тех случаях, когда оценка степени интеллектуального снижения затруднена или невозможна из-за сопутствующих сенсорных или соматических нарушений (слепота, глухонемота и др.).

Четвертый знак используют для определения выраженности поведенческих расстройств, если они не обусловлены сопутствующими психическими расстройствами:

- F7x.0 — минимальные поведенческие расстройства или отсутствие их;
- F7x.1 — значительные поведенческие нарушения, требующие внимания или лечебных мер;
- F7x.8 — другие поведенческие расстройства;
- F7x.9 — поведенческие нарушения не определены.

Пятым знаком обозначают установленный или неустановленный этиологический фактор, приведший к умственной отсталости:

- F7x.x1 — ... обусловленная предшествующей инфекцией или интоксикацией;
- F7x.x2 — ...обусловленная предшествующей травмой или физическим агентом;
- F7x.x3 — ...обусловленная фенилкетонурией;
- F7x.x4 — ...связанная с хромосомными нарушениями;
- F7x.x5 — ...обусловленная гипертиреозом;
- F7x.x6 — ...связанная с гипотиреозом;
- F7x.x7 — ...обусловленная недоношенностью;
- F7x.x8 — ...обусловленная другими уточненными причинами;
- F7x.x9 — ...обусловленная неуточненными причинами.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику проводят со следующими заболеваниями и состояниями:

- **Задержки психического развития [illegible] личного происхождения** (заболевания органического, наследственного, обусловленного генетическими взаимодействиями интеллекта в норме, социально-психологической депривацией, [illegible] генеза). Дифференциальная диагностика базируется на степени психического развития, которая при задержках психического развития соответствует пограничным формам, и оценке уровня обучаемости на материале стандартизированных методик (оценивают конкретные достижения испытуемых в сочетании с объемом оказываемой помощи, при этом восприимчивость к помощи у умственно отсталых снижена по сравнению с пограничным контингентом лиц).
- **Атипичные формы детского аутизма** (умеренная умственная отсталость с аутистическими чертами). Дифференциальная диагностика базируется на наличии следующих симптомов:
  — качественные нарушения социального взаимодействия в виде отсутствия эмоциональных привязанностей у пациента, неадекватной оценки социальных и эмоциональных сигналов (таких как зрительный контакт, тактильный контакт и проявление чувств) и недостаточного их использования;
  — качественные коммуникативные нарушения (отсутствие адекватного использование речи с целью общения, изменение мелодики речи, задержка или остановка в развитии речи, речевые стереотипии, отсутствие соответствующих возрасту ролевых и имитационных игр);
  — специфические интересы и стереотипное поведение, ригидность и приверженность рутинному порядку в повседневных занятиях, непривычным [illegible] чность к специфическим нефункциональным поступкам и ритуалам

- **Органическая деменция**. Дифференциальная диагностика базируется на:
  — данных анамнеза, указывающих на нормальный период развития до органического поражения ЦНС;
  — отсутствии дизэмбриогенетических стигм;
  — диссоциации между степенью интеллектуального дефекта и расстройствами деятельности (поведение не адекватно ситуации даже при минимальном снижении интеллекта);
  — неравномерной структуре интеллектуального дефекта с наличием симптомов выпадения.

Клинические рекомендации

Основные направления лечения:
- воздействие на этиологические факторы заболевания (если это возможно);
- воздействие на патогенетические механизмы развития заболевания;
- активация биологических и психологических возможностей больного;
- воздействие на коморбидные психические и соматоневрологические расстройства.

Принципы терапии
- Индивидуальный подход с учетом установленной или предполагаемой этиологии, всех звеньев патогенеза, клинических составляющих заболевания, наличия дополнительных по отношению синдрому умственной отсталости коморбидных расстройств.
- Комплексное использование медикаментозных и немедикаментозных методов лечения в сочетании с поведенческой терапией, психотерапией, коррекционно-педагогическими, психосоциальными методами воздействия.
- Мультимодальность лечения детей и подростков с умственной отсталостью с участием в лечебно-реабилитационном процессе врачей, психологов, логопедов-дефектологов, педагогов, социальных работников.

Выделяют специфическое и неспецифическое (симптоматическое) лечение.

Специфическое лечение возможно при некоторых формах умственной отсталости с установленными этиологией и патогенезом. В первую очередь это энзимопатии, при которых ранняя диетотерапия позволяет предотвратить развитие интеллектуального дефекта:
- при фенилкетонурии рекомендовано ограничить потребление натурального белка и заменить его гидролизатом казеина, бедного фенилаланином.
- при гомоцистинурии необходимо ограничить потребление продуктов, богатых метионином (мясо, рыба и др.);
- при галактоземии, фруктоземии и других заболеваниях, связанных с нарушением углеводного обмена, следует исключить из рациона питания соответствующие углеводы.

Предотвратить умственную отсталость при врожденном гипотиреозе возможно при заместительной терапии тиреоидными гормонами, начатой в первые 6 мес жизни ребенка.

Детям с синдромом Мартина–Белла (рецессивная, сцепленная с полом умственная отсталость с феноменом ломкости Х-хромосомы) рекомендовано использование больших доз фолиевой кислоты (20–30 мг/сут), что у части больных позволяет добиться редукции двигательных нарушений и аутистического поведения.

Специфическую терапию при врожденном сифилисе проводят в зависимости от стадии заболевания (раннего или позднего сифилиса) и активности процесса. При наличии признаков активного процесса используют интенсивную специфическую антимикробную терапию. В случаях резидуального врожденного сифилиса применяют рассасывающую терапию (гиалуронидаза, экстракт алоэ, ФиБС**), различные симптоматические средства дегидратационного, нейрометаболического, вазоактивного действия.

Для лечения умственной отсталости, обусловленной токсоплазмозом, используют препараты пиримидинового ряда в сочетании с сульфаниламидами.

***Пириметамин** внутрь после еды по 0,5–1 мг/(кг×сут) в сочетании с **сульфадимидином** (по 0,5–1 г*

2 раза в сутки). Проводят 2–3 курса по 5–7 дней с перерывами 7–10 дней. Применяют также сочетания сульфадоксина с пириметамином.

Для усиления их действия назначают препараты гиалуронидазы и средства, повышающие иммунологическую резистентность.

Неспецифическое лечение направлено на активацию интеллектуальных и мнестических функций, повышение способности к обучению. С этой целью используют ноотропные препараты различных групп.

Единая классификация ноотропов на настоящий момент отсутствует, что обусловлено разнородностью данной группы веществ как по химическому строению, так и по механизму действия.

Ниже представлена классификация, составленная в зависимости от химической структуры и механизмов действия нейрометаболических препаратов, применяемых в детском возрасте.

- Производные пирролидина (рацетамы): пирацетам.
- Производные пиридоксина: пиритинол.
- Производные диметиламиноэтанола (предшественники ацетилхолина): деанола ацеглумат.
- Производные и аналоги гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК): гамма-аминомасляная кислота, никотиноил гамма-аминомасляная кислота, аминофенилмасляная кислота, гопантеновая кислота.
- Нейропептиды и их аналоги: метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролин.
- Отдельные аминокислоты и их композиты: пиридоксин + треонин, глицин, препараты лецитина.
- Полипептидные препараты: полипептиды коры головного мозга скота, церебролизин.
- Вещества других фармакологических групп с компонентом ноотропного действия: левокарнитин, этилметилгидроксипиридина сукцинат.
- Корректоры нарушений мозгового кровообращения (винпоцетин, гексобендин + этамиван + этофиллин, циннаризин, дигидроэргокриптин + кофеин).

В спектре клинической активности нейрометаболических препаратов выделяют следующие эффекты.

- Ноотропное действие (влияние на нарушенные высшие корковые функции, уровень суждений и критических возможностей, улучшение кортикального контроля субкортикальной активности, мышления, внимания и речи).
- Мнемотропное действие (влияние на память, обучаемость).
- Повышение уровня бодрствования, ясности сознания (влияние на состояние угнетенного и помраченного сознания).
- Адаптогенное действие (влияние на толерантность к различным экзогенным факторам, повышение общей устойчивости организма к действию экстремальных факторов).
- Антиастеническое действие (влияние на проявления психической и физической истощаемости).
- Психостимулирующее действие.
- Антидепрессивное действие.
- Седативное (транквилизирующее) действие.
- Противопаркинсоническое действие.
- Противоэпилептическое действие.
- Воздействие на тикозные расстройства.

Наиболее важные проявления действия ноотропов в детской психиатрии — активация интеллектуальных и мнестических функций, повышение способности к обучению. Стимуляция психического развития наиболее отчетливо проявляется при незаконченном морфофункциональном развитии мозга, прежде всего ассоциативных зон мозговой коры. Площадь последних наиболее интенсивно увеличивается в возрасте 2–3,5 лет при окончательном созревании к 6–8 и даже 12 годам. Именно поэтому использование ноотропных средств у детей младшего дошкольного возраста в известной мере способствует ускорению психического развития, стимулирует аналитико-синтетическую и психомоторную деятельность. У детей старшего дошкольного и школьного возраста использование ноотропов направлено на улучшение предпосылок интеллекта (памяти, внимания, работоспособности) и редукцию осложняющей симптоматики

Наиболее отчетливый эффект наблюдается при энцефально-органической умственной отсталости, в то время как при наследственных формах терапевтический эффект [illegible] лекарственных средств незначителен.

При генотипической умственной отсталости (так называемая семейная недифференцированная форма) прием ноотропных препаратов, как правило, не дает заметной положительной динамики. Основная роль в коррекции здесь принадлежит психотерапевтическому комплексу.

При выявлении специфической наследственной формы умственной отсталости обменного характера (фенилкетонурия, гипотиреоз и др.) лечение должно быть [illegible]

Во всех остальных случаях медикаментозное лечение включает ноотропную терапию в зависимости от осложняющей [illegible]

Алгоритм лечения препаратами, улучшающими метаболизм и кровообращение в головном мозге

Эффективность лечения осложненных форм умственной отсталости зависит не только от возраста ребенка, но и от спектра терапевтической активности применяемого ноотропного препарата.

Ноотропные средства в зависимости от цели назначения (стимуляция интеллектуального развития в раннем возрасте или купирование осложняющей симптоматики) рекомендовано использовать в средних или высоких возрастных дозах с учетом переносимости.

При умственной отсталости с осложняющей симптоматикой, представленной [illegible] расстройствами в виде нарушения активности и внимания [illegible] выраженных расстройств поведения наиболее эффективно назначение производных гамма-аминомасляной кислоты (гопантеновая кислота).

При умственной отсталости, осложненной гиперкинетическими расстройствами в виде вязкости, торпидности, утомляемости, наиболее отчетливый эффект выявляется при назначении производных [illegible] ГАМК и [illegible]

При умственной отсталости, сопровождающейся расстройствами поведения в рамках [illegible] патоподобного синдрома на фоне психической неустойчивости, наиболее отчетливый терапевтический эффект наблюдается при назначении гопантеновой кислоты или пирацетама в комбинации с нейролептическими средствами. Изолированное применение этих препаратов значительно менее эффективно и нередко приводит к развитию так называемого гиперстимулирующего эффекта с усилением двигательной расторможенности, конфликтности, непослушания, различных видов девиантного поведения.

При интеллектуальной недостаточности, осложненной синдромом аффективной возбудимости, наиболее высокий эффект достигается при использовании пирацетама или гопантеновой кислоты в комбинации с нейролептическими препаратами. Изолированное применение указанных препаратов у данной группы больных вызывает отчетливое ухудшение состояния в виде усиления аффективной возбудимости, импульсивности, склонности к агрессивным действиям.

Полипептидные ноотропы (**полипептиды коры головного мозга скота, церебролизин**) широко используют у больных с умственной отсталостью. С их помощью удается в раннем возрасте способствовать стимуляции психического развития, а в более позднем возрасте добиться улучшения памяти, внимания, ускорения процесса восприятия нового материала.

По тем же показаниям можно использовать энерготропный препарат левокарнитин. Его достоинство заключается в возможности применения у детей с перинатальной патологией с периода новорожденности, а также возможности воздействия на психосоматические расстройства кардиологического и гастроэнтерологического характера.

Дозы левокарнитина в зависимости от возраста:

- до 6 мес — по 10 капель 2 раза в день (150 мг/сут);
- 6–12 мес — по 10 капель 3 раза в сутки (225 мг/сут);

- [illegible] — [illegible] мг/сут) [illegible] 3 раза
- [illegible] — [illegible] 3 раза
(1000 мг/сут)
- старше [illegible] — [illegible] 2 раза
(2000 мг/сут).

Режим дозирования индивидуальный. принимают препарат в первой половине дня. Длительность приема также индивидуальна, но не должна быть менее 1 мес.

Дозы гопантеновой кислоты представлены в **табл. 23.1**.

Гопантеновую кислоту назначают в суточной дозе 0,025–0,05 г/кг. Режим дозирования индивидуальный, принимают препарат в первой половине дня. Длительность приема также индивидуальна, но не должна быть менее 1,5 мес.

Эмпирически доказана целесообразность назначения гопантеновой кислоты совместно с глицином, что повышает эффективность лечения и уменьшает возможность развития гиперстимулирующего эффекта. Глицин назначают натощак под язык, а гопантеновую кислоту через 15 мин после еды. Одну таблетку глицина (100 мг) обычно сочетают с 250 мг гопантеновой кислоты.

Деанола ацеглумат назначают внутрь по 1 чайной ложке 2–3 раза в день, последний прием не позднее 4 ч до сна (1 чайная ложка раствора, или 5 мл, соответствует 1 г активного вещества). Максимальная разовая доза — 2 г (2 чайных ложки), максимальная суточная доза — 10 г (10 чайных ложек). Продолжительность курса лечения — 1,5–2 мес; курсы проводят 2–3 раза в год. Лечебная суточная доза для детей 10–12 лет должна составлять 0,5–1,0 г, для детей старше 12 лет — 1,0–2,0 г.

Церебролизин назначают из расчета 0,1–0,2 мг/кг. Оптимальный курс — ежедневные инъекции в течение 10–20 дней. Возможны повторные курсы по показаниям.

Полипептиды коры головного мозга скота назначают детям с массой тела до 20 кг из расчета 0,5 мг/кг, с массой тела более 20 кг — в дозе 10 мг на одну инъекцию в течение 10 дней. При хорошей переносимости курс продлевают на 10 инъекций с интервалом через день. Все побочные действия, наблюдаемые в процессе лечения, носят преходящий характер и быстро исчезают при снижении дозы или отмене. Возможны следующие нежелательные явления:

- эффект гиперстимуляции, наблюдаемый преимущественно у детей с психопатоподобными расстройствами по типу аффективной возбудимости со склонностью к эксплозивным реакциям и агрессивным проявлениям, который проходит после снижения дозы или назначения нейролептических средств;
- кожно-аллергические реакции, отмечаемые преимущественно у детей, страдающих диатезом или стигматизированных в отношении кожно-аллергических реакций.

При наличии признаков нарушения кровообращения головного мозга назначают препараты избирательного цереброваскулярного действия.

Депротеинизированный гемодиализат, гемодериват назначают детям с 12 до 15 лет по 1/2 таблетки 3 раза в день, после 15 лет — по 1 таблетке 3 раза в день перед едой. Таблетки не разжевывают, запивают небольшим количеством воды. Продолжительность лечения составляет 4–6 нед. Возможны повторные курсы.

Винпоцетин назначают по 2,5 мг 3 раза в день детям с массой тела больше 20 кг и по 5 мг 3 раза детям с массой тела бо-

Таблица 23.1. Дозы гопантеновой кислоты в зависимости от возраста

Возраст	Интервал суточных доз, г		
	средние	высокие	максимальные
До 1 года	0,25	0,5	1,0
1–3 года	0,5	1,0	1,5
4–6 лет	0,5–0,75	1,0–1,5	2,0
7–9 лет	0,75–1,0	1,5–2,0	2,5
10–14 лет	1,0–1,5	2,0–2,5	3,0
15–18 лет	1,5	2,5–3,0	3,0

лее 40 кг. Таблетки не разжевывают, запивают небольшим количеством воды. Продолжительность лечения составляет 4–6 нед. Возможны повторные курсы до 2–3 в год. Следует отметить, что строго контролируемые клинические исследования применения винпоцетина у детей [illegible] не проводились, тем не менее эмпирически доказанная эффективность и безопасность позволяют рекомендовать его для использования в педиатрической практике в качестве средства, улучшающего мозговой кровоток.

Циннаризин назначают внутрь во время еды по 12,5 мг 3 раза в день детям с массой тела более 20 кг и 25 мг 3 раза в день детям с массой тела свыше 40 кг. Препарат запивают небольшим количеством воды. Продолжительность лечения составляет от 4–6 нед до нескольких месяцев. Возможны повторные курсы до 2–3 в год.

Назначают и комбинированные препараты, сочетающие ноотропное, антигипоксическое и сосудорасширяющее действие.

- Комбинированный препарат, содержащий в расчете на 1 капсулу 400 мг пирацетама и 25 мг циннаризина, назначают детям старше 5 лет по 1 капсуле в день. Детям с массой тела более 20 кг — по 1 капсуле 1–2 раза в день, с массой тела боле 40 кг — по 1 капсуле 3 раза в день.
- Комбинированный препарат, содержащий в расчете на 1 капсулу 400 мг пирацетама и 0,005 мг винпоцетина, пациентам старше 14 лет назначают внутрь во время еды по 1 капсуле 3 раза в день.

В случаях неврозоподобных и психопатоподобных расстройств лечение принципиально не отличается от терапии идентичных нарушений у интеллектуально полноценных детей и подростков. Используют препараты транквилизирующего действия, преимущественно мягко действующие нейролептики (тиоридазин, перициазин, алимемазин, хлорпротиксен), а также антиконвульсанты нормотимического действия (карбамазепин, препараты вальпроевой кислоты), легкие антидепрессанты.

Эпилептиформные расстройства требуют проведения соответствующей антиконвульсивной терапии, аналогичной терапии у интеллектуально полноценных детей и подростков, страдающих пароксизмальными состояниями. При ряде наследственных форм умственной отсталости обнаруживается резистентность к проводимой терапии. Припадки часто возникают и исчезают независимо от проводимого лечения, подчиняясь закономерностям течения заболевания в целом.

Для лечения психотических состояний используют весь спектр психотропных препаратов, включая атипичные нейролептики и антидепрессанты нового поколения. Комплекс терапевтических мероприятий должен предусматривать проведение массивной дегидратации (при резидуально-органических психозах), а также курсы рассасывающей терапии, витамины и ноотропные средства в умеренных дозах.

Выбирают препарат в соответствии со структурой психопатологического синдрома, возрастом, соматическим состоянием, индивидуальной переносимостью. Следует учитывать легкость возникновения побочных реакций и осложнений психофармакотерапии с возможностью парадоксальных реакций на препараты у определенной категории лиц с умственной отсталостью. Длительность лечения определяется динамикой состояния в процессе терапии и характером течения заболевания в целом. При некоторых видах осложняющей симптоматики, наблюдаемой чаще при психопатоподобных расстройствах аффективно неустойчивого (импульсивного) типа, проводят длительную поддерживающую терапию, используя нейролептические средства в небольших и средних дозах.

Алгоритм выбора режима лечения (амбулаторного или стационарного)

При выборе режима лечения пациентов с умственной отсталостью различной степени тяжести необходимо руководствоваться, помимо юридических, следующими клинико-психопатологическими критериями:

- наличие невротических расстройств и расстройств поведения, не представ-

[illegible]

- [illegible] выраженное характерологическое [illegible] в часто возникающих вспышках агрессивного или управляемого поведения, а также [illegible] [illegible] контролировать влияние и удовлетворение потребностей, представляющих отчетливую опасность для окружающих и самого пациента, служит показанием для прохождения лечения в стационарных условиях.
- пациенты с глубокой (F73) и, частично, с тяжелой умственной отсталостью (F72) в связи с выраженным ограничением подвижности, затрудняющим посещение психоневрологического диспансера, а также пациенты с частыми побочными эффектами терапии, проходят лечение в стационарных условиях.

Алгоритм лечения нейролептическими средствами

Терапевтическая чувствительность к психотропным препаратам у больных различна в зависимости от процессов всасывания, особенностей фармакодинамики, метаболизма и действия метаболитов.

Учитывая широкий диапазон терапевтического ответа на назначение психотропных средств, необходимо их титрование до получения терапевтического эффекта. Оптимально начало с половины предполагаемой терапевтически активной дозы с последующим увеличением дозы на каждый третий день. Необходимо учитывать вероятность возникновения побочных эффектов, парадоксальных эффектов и осложнений психотропной терапии при умственной отсталости с резидуально-органической недостаточностью ЦНС или проявляющейся на фоне вяло текущего органического процесса в рамках дифференцированной умственной отсталости, чаще при наследственных дефектах обмена. В перечисленных случаях возможен выход за рамки протокола с подбором индивидуальных схем лечения.

Терапию расстройств поведения у умственно отсталых детей и подростков начинают с назначения одного из нейролептических средств с умеренной седативной активностью и мягким действием на экстрапирамидную и вегетативно-сосудистую системы (перициазин, тиоридазин, тиаприд, хлорпротиксен). Длительность терапии определяется состоянием пациента, в качестве поддерживающей терапии в невысоких дозах препарат можно использовать в течение многих месяцев. При возникновении побочных экстрапирамидных эффектов следует прибегать к назначению одного из корректоров холиноблокирующего действия в индивидуально подобранных дозах.

Перициазин назначают внутрь. Режим дозирования устанавливают индивидуально. Титрование доз проводят до достижения терапевтического эффекта. Начальные дозы зависят от возраста:

- при массе тела до 20 кг разовые дозы составляют от 1 мг (в каплях) до 2–3 мг, средние суточные — 6–12 мг;
- при массе тела более 20 кг средние разовые дозы варьируют в пределах 3–5 мг и более, средние суточные дозы составляют 15–20 мг в 3–4 приема.

Длительность лечения определяется состоянием пациента. При стойком улучшении дозу постепенно снижают до минимальной поддерживающей. Выпускают препарат в капсулах по 10 мг и в виде 4% раствора. Раствор перициазина позволяет более осторожно наращивать дозу у лиц с повышенной чувствительностью к нейролептикам, соматически ослабленных пациентов. Глубоко умственно отсталым, не способным проглатывать капсулы, перициазин также назначают в форме раствора.

Тиоридазин назначают внутрь после еды. Режим дозирования устанавливают индивидуально. Титрование доз проводят до достижения терапевтического эффекта:

- у детей с массой тела до 20 кг начальная разовая доза составляет 5–10 мг, средняя суточная — 10–20 мг в 2–3 приема;
- у детей с массой тела более 20 кг средняя разовая доза колеблется в пределах 10–15 мг, средняя суточная доза — 15–60 мг.

Длительность лечения определяется состоянием пациента. При стойком улучшении проводят постепенное снижение доз до минимальной поддерживающей или полной отмены препарата.

Хлорпротиксен назначают внутрь после еды. Режим дозирования устанавливают индивидуально. Начальная разовая доза в зависимости от возраста составляет 2,5–5 мг, средняя суточная — 5–30 мг. Длительность лечения определяется состоянием пациента. При стойком улучшении производят постепенное снижение дозы до минимальной поддерживающей или до полной отмены препарата.

Тиаприд назначают внутрь после еды. Режим дозирования устанавливают индивидуально. Титрование доз проводят до достижения терапевтического эффекта. Начальная доза для детей в возрасте 7 лет и старше составляет 50–100 мг, средняя суточная — 100–300 мг в 2–3 приема. Длительность лечения определяется состоянием пациента. При стойком улучшении проводят постепенное снижение дозы до минимальной поддерживающей или до полной отмены препарата.

Алимемазин назначают внутрь после еды. Титрование доз проводят до достижения терапевтического эффекта. Дозы детям 7 лет и старше устанавливают индивидуально: средняя разовая доза варьирует в диапазоне 2,5–15 мг, средняя суточная доза — 7,5–45 мг. Длительность лечения определяется состоянием пациента.

Для коррекции экстрапирамидных побочных эффектов нейролептической терапии применяют антипаркинсонические средства в возрастных дозах.

Алгоритм лечения диуретиками

Ацетазоламид назначают внутрь. В начале лечения применяют в зависимости от возраста по 75–125 мг утром 1 раз в день в течение 3 дней подряд, на 4-й день делают перерыв. При необходимости дозу можно увеличить до 250 мг/сут в один прием. Длительность лечения определяется состоянием больного (выраженностью клинических проявлений внутричерепной гипертензии).

При компенсации (отсутствии клинических проявлений внутричерепной гипертензии) лечение прекращают. При недостаточной компенсации гипертензионно-гидроцефального синдрома лечение проводят по одной из двух схем:

- 75–250 мг/сут в течение 3 дней, 4-й день — перерыв, лечение проводят каждые 2 нед месяца до стабилизации состояния;
- 75–250 мг/сут в течение 3 дней, последующие 4 дня — перерыв, лечение проводят в течение первых 2 нед месяца или целого месяца (при стойком гипертензионно-гидроцефальном синдроме).

При курсовом лечении прием ацетазоламида сочетают с приемом препаратов калия (калия и магния аспарагинат), рекомендуют пищу, богатую солями калия.

Психолого-педагогические мероприятия

Значительная, а при семейной недифференцированной форме умственной отсталости — основная роль в коррекции принадлежит психолого-педагогическим мероприятиям.

Программа обучения должна быть адекватна познавательным способностям ребенка. Это основной принцип, на котором строится профилактика осложняющей симптоматики, формирующейся у лиц с умственной отсталостью в результате связанного со школой стресса. Это в полной мере относится и к задержкам психического развития, которые, как уже отмечались выше, являются состояниями, в большей или меньшей степени приближающимися к умственной отсталости.

Взаимоотношения взрослых и детей должны строиться с учетом индивидуальных психологических и патопсихологических особенностей пациентов. Необходимы семейная терапия, направленная на гармонизацию детско-родительских отношений, обучение формам общения, снижающим риск неадекватного аффективного реагирования ребенка или подростка, выявление и помощь в устранении (если это возможно) аномальных психосоциальных ситуаций, устранение эмоционального напряжения у родителей.

Оценка эффективности лечения

[illegible] критерии [illegible] лечения — [illegible] и [illegible] ноп, по [illegible] динамические характеристики [illegible] коммуникативных функций [illegible] реагирования, а также характер предъявляемых жалоб и самооценки, получаемым со слов родственников [illegible] их соответствие следующим [illegible] лиц.

Дополнительными критериями служат [illegible] результаты экспериментально-психологического обследования умственно отсталого ребенка или подростка с ориентацией на анализ познавательной деятельности.

- Оценка уровня интеллектуального развития.
- Характеристика структуры интеллектуальной деятельности с выявлением наиболее и наименее отчетливых сдвигов в формировании ее функциональных образований.
- Характеристика общих предпосылок продуктивности интеллектуальной деятельности (умственной работоспособности, внимания, памяти).
  - Исследование умственной работоспособности и внимания проводят с использованием следующих методик: таблицы Шульте (черно-белые и цветные), счет по Крепелину, корректурная проба Бурдона, тест Тулуз–Пьерона и др.
  - Исследование памяти включает запоминание 10 слов, рисунков, опосредованное запоминание (по Леонтьеву), пиктограмму, запоминание коротких рассказов, картинок, пробы на опознание запоминаемых предметов и др.

Качественную и количественную оценку осложняющей симптоматики (дополнительной по отношению к синдрому умственной отсталости) проводят с помощью специальных оценочных шкал (варианты, рассчитанные на родителей и/или воспитателей-педагогов) и опросных [illegible] стью, в [illegible] ков с умере[illegible] и ниже использовали [illegible] ставляется возможным [illegible] ности интеллектуальной недостаточности. В этих случаях однозначно неоценочные шкалы, заполняемые [illegible] лями, психологами или воспитателями-педагогами. Эффективность купирования осложняющей симптоматики приходится оценивать по шкале общего клинического впечатления, заполняемой врачом.

Ошибки и необоснованные назначения

Наиболее частые ошибки при лечении умственной отсталости — назначение нейрометаболической терапии детям и подросткам с наследственно обусловленными формами умственной отсталости, нуждающимся в проведении специфического лечения, у которых ноотропные препараты не дают должного эффекта, но способны вызвать побочные и парадоксальные эффекты.

Назначение антиконвульсантов данному контингенту больных чаще не эффективно. Возможны парадоксальные эффекты (это относится к назначению и других препаратов с психотропной активностью).

Прогноз

Прогноз зависит от этиологии и патогенеза умственной отсталости и социально-психологических условий воспитания.

При прогредиентных формах умственной отсталости, при которых она выступает лишь одним из проявлений заболевания, прогноз в большинстве случаев неблагоприятный. Психическое развитие на определенном этапе прекращается, происходит постепенный распад приобретенных моторных и психических функций. Смерть наступает в детском или подростковом возрасте от присоединившейся инфекции

Для непрогредиентных форм умственной отсталости характерна положительная динамика с замедленным поступательным развитием психических функций при наибольшем отставании высших форм познавательной деятельности — обобщения и абстракции. При этом значительную роль играют факторы социально-психологического характера (семейное окружение), способствующие развитию ребенка или оказывающие негативное воздействие на характер формирующейся личности, уровень знаний и трудовых навыков ребенка или подростка. Существенное значение имеют также наличие или отсутствие осложняющих патохарактерологических расстройств, своевременность и адекватность обучения, приобретение трудовых навыков.

При легкой умственной отсталости, не осложненной психическими расстройствами, в зрелом возрасте возможна адаптация в среде, не предъявляющей особых требований к абстрактно-логическому уровню познавательной деятельности.

Расстройства аутистического спектра

Расстройства аутистического спектра — [illegible] комплексных нарушений психического разви[illegible] сутствием способности к соц[illegible] общению, стереотипностью поведения. Для бол[illegible] характерны фобии, возбуждение, нарушения [illegible] вого поведения и другие неспецифические симп[illegible]

Эпидемиология

Заболеваемость расстройствами аутистическо[illegible] спектра в детском возрасте за последние 30–40 [illegible] в большинстве стран, учитывающих статистику [illegible] ного заболевания, поднялась от 4–5 случаев [illegible] случаев на 10 000 детей. В настоящее время распространенность в детской популяции составляет приме[illegible]

Существуют гендерные различия: соотношение мальчиков и девочек равно 4:1.

Классификация

В МКБ-10 в рубрику «Общие расстройства психологического развития» (F84) включены следующие расстройства.

- F84.0. Детский аутизм.
  - — Аутистическое расстройство.
  - — Детский:
    - аутизм;
    - психоз.
  - — Синдром Каннера.
- F84.1. Атипичный аутизм.
  - — Атипичный детский психоз.
  - — Умственная отсталость с чертами аутизма.
- F84.2. Синдром Ретта.
- F84.3. Другое дезинтегративное расстройство детского возраста.
  - — Детская деменция.
  - — Синдром Геллера.
  - — Симбиозный психоз.
- F84.4. Гиперактивное расстройство, сочетающееся с умственной отсталостью и стереотипными движениями.
- F84.5. Синдром Аспергера.
  - — Аутистическая психопатия.
  - — Шизоидное расстройство в детском возрасте
- F84.8. Другие общие расстройства развития.

В большинстве стран расстройства психического развития обозначают как расстройства аутистического

спектра, этого названия мы и будем придерживаться в данной главе.

Общие расстройства психологического развития не включают шизофрению (МКБ-10), но в дополнение к ним в отечественной систематике в ФГБУ НЦПЗ РАМН (Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр психического здоровья» Российской академии медицинских наук) к атипичному эндогенному детскому психозу (F84.11) отнесена злокачественная детская шизофрения, занимающая в спектре аутистических расстройств только 8–12%.

Этиология и патогенез

В настоящее время существуют различные гипотезы этиологии расстройств аутистического спектра (социальные, психологические, биологические и даже экологические). Следует иметь в виду, что существующие гипотезы не исключают друг друга, а скорее описывают нарушения в разных системах. Кроме того, причина или причины расстройств аутистического спектра могут заключаться в одновременном влиянии различных этиологических факторов, например генетической предрасположенности в сочетании с действием какого-либо вируса или микроорганизма на определенной стадии внутриутробного развития. Большинство исследователей разделяют мнение, что расстройства аутистического спектра определяются комплексным воздействием ряда экзогенных (токсические, инфекционные, гипоксические, психогенные и др.) и эндогенных факторов, в том числе генетических.

Генетическая гипотеза. Расстройства аутистического спектра считаются одними из наиболее генетически обусловленных среди нейропсихиатрических расстройств. Семейные исследования показали, что риск повторения расстройств аутистического спектра у сибсов в 20 раз выше, чем в общей популяции. Исследования близнецов подтвердили, что семейное накопление аутистических черт — следствие высокой наследуемости (H^2=0,8). Ряд скринингов генома выявил мало локусов, изученных на предмет связи с аутизмом, в первую очередь на хромосомах 2, 3, 7, 15, 17, 19 и X. Различные генетические гипотезы рассматривают расстройства аутистического спектра как результат структурных изменений генома на различных уровнях (нуклеотидные замены в генах, изменение числа копий генов, изменение количества хромосом в отдельных клетках). Недавние исследования свидетельствуют о том, что в геноме представлены около 15 из 200 вредоносных мутаций, влияющих на формирование синапсов. В развитии болезни могут играть роль гены, регулирующие уровень синаптических белков (например, FMR1, MECP2, PTEN, TSC1/2, NF1). Кроме того, частота мутаций *de novo* может также объяснить некоторую долю случаев расстройств аутистического спектра, как было недавно показано в исследованиях нарушений интеллекта.

Дизнейроонтогенетические гипотезы связывают расстройства аутистического спектра с гетерохронностью развития мозга на ранних стадиях детства (в периоде развития плода и непосредственно после рождения ребенка) с непропорциональным увеличением белого вещества. Чрезмерный рост мозга может иметь отношение к генетическим полиморфизмам ключевых нейротрансмиттеров. Траектории роста мозга у детей с расстройствами аутистического спектра постепенно замедляются, выравниваются к юности и сопоставимы с нормальными показателями в зрелом возрасте.

Иммунная гипотеза. Активация приобретенного иммунитета (высокая концентрация аутоантител к нейроантигенам) при тяжелом нарушении развития нервной системы и расстройстве психической деятельности при атипичном детском психозе и детской шизофрении, активация врожденного иммунитета (увеличение активности лейкоцитарной эластазы, повышение концентрации острофазных белков — маркеров воспаления) коррелируют с остротой психоза как при детском психозе, так и при атипичном детском психозе. Редуцированное количество и снижение

активности натуральных киллеров может существенно снижать сопротивляемость детей с аутистическими расстройствами к вирусным инфекциям, причем многие из них обладают нейротропизмом, что в определенные критические периоды развития представляет существенную опасность для развития нервной системы.

Нейрохимические гипотезы рассматривают генез расстройства аутистического спектра в связи с нарушениями формирования нейротрансмиттерных систем (преимущественно глутаматергической).

К возможным причинам могут быть отнесены различные **внешние факторы**: травма (в том числе родовая), инфекция или постинфекционное состояние матери во время беременности, первичное нарушение обмена веществ, вакцинации, некоторые лекарственные средства (например, талидомид*), промышленные токсины и др.

Доказана патопластическая **роль возрастного фактора**. Клинико-катамнестические исследования показали, что при начале болезни в 16–18 мес жизни (пик апоптоза) она протекает наиболее тяжело с преобладанием в клинической картине регрессивных расстройств.

Опиоидная гипотеза. С открытием опиоидных пептидов пищевого происхождения — казоморфинов (продукты гидролиза казеина молока), глиадо- и глютеноморфинов (продукты гидролиза белков злаковых культур) — возникла новая разновидность опиоидной гипотезы — экзорфиновая гипотеза аутизма. Согласно этой гипотезе, патогенез аутизма рассматривается в связи с нарушением проницаемости кишечного барьера, а также снижением активности ферментов, расщепляющих белки и пептиды. Вследствие этого в крови ребенка повышается содержание пептидов — казо-, глиадо- и глютеноморфинов. Образуемые экзорфины проникают в мозг, где оказывают воздействие на опиоидную и другие связанные с ней нейрохимические системы, приводя к развитию симптоматики заболеваний аутистического спектра.

Аффективная и когнитивная гипотезы делают акцент на врожденном нарушении эмоциональных контактов («первичный дефицит аффективности»). В последнее время ученые говорят о когнитивных дефицитах при расстройствах аутистического спектра. У детей-аутистов страдает социальное восприятие. Способность увидеть мир с точки зрения другого обозначают в литературе термином *theory of mind*

Клинические признаки и симптомы

Расстройства аутистического спектра — гетерогенная группа патологических состояний.

Синдром Аспергера (эволютивно-конституциональный аутизм) диагностируют у больных обычно в ситуациях интеграции в социум (посещение детского сада, школы).

Пациенты имеют отклонения двусторонних социальных коммуникаций в невербальном поведении (жесты, мимика, манеры, зрительный контакт); не способны к эмоциональному сопереживанию. У них наблюдаются раннее речевое развитие, богатый речевой запас, необычные речевые обороты, своеобразные интонации; хорошее логическое и абстрактное мышление. Все это сопровождается выраженными нарушениями внимания; моторной неуклюжестью; плохой ориентировкой в людях, в социуме, из-за чего они легко становятся объектом насмешек, вынуждены менять школу, несмотря на хороший интеллект. Односторонние, мономанические стереотипные интересы к специфическим областям знаний при направленном обучении могут лечь в основу будущей специальности.

К 16–17 годам аутизм смягчается, формируется шизоидная личность с сенситивными чертами характера (F61.1). Больные успешны в выбранной по интересам специальности; к 30–40 годам создают семью. У 40% больных синдромом Аспергера в кризовые периоды развития возможно утяжеление состояния с присоединением фазно-аффективных, обсессивно-компульсивных расстройств, маскированных психопатоподобными проявлениями.

которые купируются при своевременной и эффективной фармакотерапии.

Синдром Каннера (эволютивно-процессуальный аутизм) проявляется с рождения в форме асинхронного дефицитарного аутистического дизонтогенеза и характеризуется наличием триады основных областей нарушений: недостаток социального взаимодействия (отрешенность, недостаточность зрительного контакта), недостаток взаимной коммуникации, а также наличие стереотипных регрессивных форм поведения.

Рецептивная и экспрессивная речь развиваются с задержкой, отсутствует жестикуляция, в течение болезни сохраняются эхолалии, фразы-штампы, эгоцентрическая речь. Больные не способны к диалогу и пересказу, не используют личные местоимения. Недостаток взаимной коммуникации проявляется в отсутствии игры-имитации, творческой игры со сверстниками. Крупная моторика угловатая с двигательными стереотипиями, атетозоподобными движениями, ходьбой с опорой на пальцы ног, мышечной дистонией. Психическая деятельность обеднена, стереотипна с симптомами тождества и отсутствием подражания. Нарушена инстинктивная деятельность (пищевое поведение), инверсирован цикл «сон–бодрствование».

Аутизм в тяжелой форме сохраняется на протяжении жизни, останавливает психическое развитие. Когнитивные нарушения отмечаются с периода младенчества, нарастают в критические периоды онтогенеза. К пубертатному возрасту интеллект в 75% случаев снижен (IQ<70).

Детский аутизм

Помимо классического синдрома Каннера к детскому аутизму в МКБ-10 отнесен детский психоз — F84.02. В целом, психотические формы среди расстройств аутистического спектра составляют более 60%; среди них основное место занимает детский психоз (35%).

Манифестные **кататонические приступы** возникают в первые 3 года жизни на фоне диссоциированного дизонтогенеза или нормального развития. Кататонические нарушения — ведущие нарушения в психозе — носят гиперкинетический характер: бег по кругу, подпрыгивания, раскачивания, атетоз, потряхивания кистями, ходьба с опорой на пальцы ног, изменчивый мышечный тонус. Речь смазанная, эгоцентрическая с персеверациями, эхолалиями. При манифестации детского психоза полиморфными приступами кататонические расстройства отмечаются наряду с аффективными, неврозоподобными. Сочетание кататонических нарушений с тяжелым аутизмом приостанавливает физиологическое развитие ребенка на протяжении приступа и способствует формированию вторичной задержки психического развития. Длительность приступов — 2–3 года.

В ремиссии у больных отмечаются нажитой гипердинамический синдром, аффективные, маскированные психопатоподобными (агрессия, удерживание стула, мочеиспускания) симптомами, и неврозоподобные нарушения (тики, гиперкинезы). Сохраняется когнитивный дизонтогенез с нарушением внимания, замедленностью протекания мыслительных процессов, моторной неуклюжестью при хорошем развитии познавательной активности. Аутизм смягчается. Возрастной фактор и фактор развития (положительные тенденции онтогенеза), реабилитация способствуют благоприятному исходу в 84% случаев (практическое выздоровление — в 6% случаев; высокофункциональный аутизм — в 50%, регредиентное течение — в 28%).

Атипичный аутизм

В прилагаемых к МКБ-10 исследовательских диагностических критериях Всемирной организации здравоохранения сказано, что аутизм может быть атипичным по возрасту начала (F84.10) и по феноменологии (F84.11). К атипичному аутизму отнесены психотические (атипичный детский психоз) и непсихотические (умеренная умственная отсталость с аутистическими чертами) формы.

Выделяют следующие **психотические формы**.

- Атипичный детский психоз при начале заболевания в атипичном возрасте — после 3 лет (20%). Клиническая картина

- Атипичный детский психоз — 10% в структуре детского психоза выявляет на фоне аутистического дизонтогенеза и проходит в своем развитии 3 этапа — аутистический, регрессивный, кататонический.
- **Аутистический этап**. Углубляется аутистическая отрешенность вплоть до крайне тяжелого аутизма. Больные перестают реагировать на родных, не смотрят в глаза, целиком погружаются в собственный мир.
- **Регрессивный этап**. Присоединяются проявления регресса высших психических функций — речи, моторики (с частичной утратой ходьбы); наблюдается потеря навыков опрятности, поедание несъедобного. Игры становятся примитивными, однообразными, стереотипными с архаическими формами познания окружающего: обнюхиванием, облизыванием, касанием предметов.
- **Кататонический этап**. Возникают кататонические нарушения. Ведущее место в структуре кататонических нарушений наряду с возбуждением занимают двигательные подкорковые стереотипии, которые вытесняют целенаправленные движения. В кистях рук отмечаются однообразные движения древнего архаического рубро-спинального и стриопаллидарного уровня: «моющего», «складывающего», «потирающего» типа, битье по подбородку, взмахи руками, как крыльями. Калейдоскоп их так велик, что поведенческие фенотипы часто меняются и неотличимы при разных нозологиях. Для уточнения генеза расстройства, дифференциации с другими тяжелыми формами психотического аутизма имеют фенотипически универсальную клиническую картину и в кататоно-регрессивных приступах сходную с эндогенным атипичным детским психозом. Различаются они набором двигательных стереотипий: подкорковых кататонических у больных с эндогенным атипичным детским психозом и атипичным детским психозом при синдроме Дауна, архаических кататонических стволовых — у больных атипичным детским психозом при синдроме Ретта и Мартина–Белла.

Непсихотический атипичный аутизм, или **умственная отсталость с чертами аутизма**, составляет 10% в группе атипичного аутизма и прослеживается при выделенных генетических синдромах (Мартина–Белла, Дауна, Уильямса, Энжелмена, Сотоса и др.) и болезнях обменного происхождения (фенилкетонурия, туберозный склероз и др.), при которых аутизм коморбиден с умственной отсталостью.

Синдром Ретта

Это верифицированное дегенеративное моногенное заболевание, обусловленное мутацией в гене — регуляторе MeCP2,

который находится на длинном плече хромосомы X (Xq28) и ответственен за 60–90% случаев синдрома Ретта.

Классический синдрома Ретта начинается на 1–2 году жизни с пиком манифестации в 16–18 мес и проходит в своем развитии ряд стадий.

- **Аутистическая стадия** (продолжительность 3–10 мес): появляется отрешенность, нарушается познавательная активность, останавливается психическое развитие.
- **Стадия быстрого регресса** (от нескольких недель до нескольких месяцев): на фоне усиления аутистической отрешенности в кистях рук возникают движения древнего, архаического уровня — «моющего», «потирающего» типа; наблюдается регресс в деятельности всех функциональных систем; замедляется рост головы.
- **Псевдостационарная стадия** (до 10 лет и более). Аутистическая отрешенность ослабевает, частично восстанавливаются коммуникация, понимание речи, произношение отдельных слов. Любая деятельность носит кратковременный характер, больные легко истощаются. В 1/3 случаев возникают эпилептические приступы.
- **Стадия тотальной деменции** характеризуется преимущественно неврологическими расстройствами (спинальная атрофия, спастическая ригидность), полной утратой способности к ходьбе.

Течение болезни неблагоприятное в 100% случаев, нарастает когнитивный дефицит. Смерть наступает в разные сроки (чаще через 12–25 лет после начала заболевания).

Другие дезинтегративные расстройства детского возраста

Синдром Геллера (деменция Геллера) — утрата или прогрессирующее ухудшение речи, интеллектуальных, социальных и коммуникативных способностей у детей. Проявляется в возрасте 2–4 лет. Несмотря на выраженную деменцию, черты лица у пациентов не становятся грубыми. Динамика заболевания может отличаться выраженной волнообразностью, хотя в целом расстройство носит прогредиентный характер.

Гиперактивное расстройство, сочетающееся с умственной отсталостью и стереотипными движениями, встречается крайне редко, относится к орфанным заболеваниям.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Для диагностики выделенных форм заболевания должны присутствовать перечисленные общие критерии аутизма; в то же время каждая выделенная подрубрика имеет свои особенности. Современное понятие «расстройства аутистического спектра» указывает на то, что картина данного нарушения характеризуется множеством симптомов различной степени тяжести. Такие расстройства проявляются у разных детей по-разному и часто изменяются у одного и того же человека в процессе его развития. Нет единого поведения, которое всегда встречается при данных расстройствах, как нет и поведения, автоматически исключающего диагноз «аутизм». В то же время есть ясные общие признаки, обнаруживаемые у большинства людей с расстройствами аутистического спектра, например определенные характерные социальные черты. Степень тяжести симптомов, а также профиль способностей варьируют от значительных нарушений до практически обычного поведения.

Согласно диагностическим критериям МКБ-10, для постановки диагноза необходимо наличие не менее 6 из перечисленных ниже симптомов (из них не менее двух признаков должны относиться к первой подгруппе и не менее одного — к остальным).

- Качественные нарушения социального взаимодействия
  - невозможность в общении использовать взгляд, мимические реакции, жесты и позу в целях взаимопонимания;
  - неспособность к формированию взаимодействия со сверстниками на по

чие общих интересов, деятельности, эмоций;
— неспособность, несмотря на имеющиеся формальные предпосылки, к установлению адекватных возрастуформ общения;
— неспособность к социально опосредованному эмоциональному реагированию, отсутствие или девиантный тип реагирования на чувства окружающих, нарушение модуляции поведения в соответствии с социальным контекстом или нестойкая интеграция социального, эмоционального и коммуникативного поведения;
— неспособность к спонтанному переживанию радости, интересов или деятельности с окружающими.

- Качественные изменения коммуникации:
  — задержка или полная остановка в развитии разговорной речи, что не сопровождается компенсаторными мимикой, жестами как альтернативной формой общения;
  — относительная или полная невозможность вступить в общение или поддержать речевой контакт на соответствующем уровне с другими лицами;
  — стереотипии в речи или неадекватное использование слов и фраз, контуров слов;
  — отсутствие символических игр в раннем возрасте, игр социального содержания.
- Ограниченные и повторяющиеся стереотипные шаблоны в поведении, интересах, деятельности:
  — обращенность к одному или нескольким стереотипным интересам, аномальным по содержанию, фиксация на неспецифических, нефункциональных поведенческих формах или ритуальных действиях, стереотипные движения в верхних конечностях или сложные движения всем телом;
  — преимущественная занятость отдельными объектами или нефункциональными элементами игрового материала.
- Неспецифические проблемы — страхи, фобии, возбуждение, нарушения сна и привычек приема пищи, приступы ярости, агрессия, самоповреждения.
- Манифестация симптомов до 3-летнего возраста.

Диагностика включает следующие исследования.

- **Психиатрическое исследование** сбор объективного анамнеза путем расспроса родителей и лиц, знающих характер пациента и его поведение в повседневной жизни, анализа медицинской документации; использование специально разработанных оценочных шкал, предназначенных для балльной оценки аутистических расстройств.
- **Клиническое (психопатологическое) исследование** психического статуса пациента происходит в процессе расспроса и сбора анамнеза, в результате наблюдения за испытуемым во время пребывания его на приеме у врача, при стационарном обследовании и лечении. Оценивают:
  — сформированность пространственно-временных представлений — степень ориентировки в окружающей обстановке, во времени;
  — уровень речевого развития, в том числе способность поддерживать речевой контакт с врачом, давать связные и последовательные анамнестические сведения, понимать сложные логико-грамматические конструкции;
  — сформированность мыслительных операций (анализ, синтез, установление причинно-следственных связей);
  — уровень знаний об окружающем мире, степень ориентации в вопросах общежития, окружающего пациента социума;
  — особенности мотивационно-потребностной сферы;
  — особенности памяти, внимания, работоспособности;
  — особенности эмоциональных проявлений;
  — сопутствующие психические и психоневрологические расстройства, существующие на момент обследования.

- **Физикальное исследование** (соматическое и неврологическое) вначале проводит сам психиатр, затем педиатр, невропатолог. По показаниям назначают консультации окулиста, гинеколога, педопсихолога, нейропсихолога и др. Клиническое исследование завершается систематизацией выявленных феноменов, их психопатологической квалификации для целостного анализа, соотнесения с принятыми критериями синдромологической и нозологической диагностики.
- **Экспериментально-психологическое (патопсихологическое) исследование** дает информацию об индивидуально-психологических свойствах и психическом состоянии больного с расстройствами аутистического спектра, которые необходимы для уточнения диагноза и подбора психотерапевтической тактики.
  - При подозрении на интеллектуальную недостаточность пациента проводят психометрическое исследование с использованием теста Векслера (детский адаптированный вариант, А.Ю. Панасюк, 1973 г.) и исследование психолого-педагогического профиля.
  - Для исследования когнитивных функций используют следующие методики.
    - Изучение памяти — 10 слов (или 5, 7 в зависимости от возраста и особенностей ребенка), парные ассоциации, методики на тактильную и стереогностическую память.
    - Исследование внимания — шифровка, таблицы Шульте (в соответствующем возрасте).
    - Исследование мышления — малая предметная классификация, геометрическая классификация, пересечение классов, включение подкласса в класс, конструирование объектов, кубики Коса и др.
    - Исследование зрительного восприятия — фигуры Липера, идентификация формы, перцептивное моделирование, разрезные предметные картинки.
  - Для исследования эмоций и личности употребляют графические пробы (рисунок себя, семьи и др.), сюжетные картинки, м[illegible] ситуации, [illegible]ской экспресс[illegible]ловека (горе, рад[illegible] неудовольствие [illegible] распознавание [illegible]зительных движ[illegible]
- **Инструментальные исследования**
  - Широко использ[illegible] детей как с синд[illegible] и с несиндромальн[illegible]ле психотическ[illegible]стройств аутистического спектра есть определенные паттерны ЭЭГ закономерно изменяющиеся [illegible] развития болезни и морфологи[illegible]щие с особенностями клиник[illegible] состояния. Это позволяет выделить своеобразные ЭЭГ-маркеры нек[illegible]торых форм расстройства, которые используют для дифференциально-диагностических уточнений. Несмотря на нозологическую неспецифичность ЭЭГ, с ее помощью можно обнаруживать связь определенных изменений в электрической активности мозга с клинической симптоматикой, установить степень их патогенетической значимости для решения вопросов диагностики, прогноза, подбора терапии.
  - По показаниям проводят реоэнцефалографическое исследование, эхоэнцефалографическое исследование, КТ и МРТ (при подозрении на наличие разнообразных органических внутричерепных изменений, в том числе дегенеративных изменений мозговой ткани).
- **Методы лабораторной диагностики** направлены на установление нозологического диагноза при расстройствах аутистического спектра на биохимическом или цитогенетическом уровне с выявлением специфических нарушений метаболизма или хромосомного набора.

Критерии, шкалы, методы обследования

Диагностика расстройств аутистического спектра включает 3 этапа.

Первый этап — скрининг, т.е. быстрый сбор информации о социально-комму-

никативном развитии ребенка для выделения группы специфического риска из общей популяции детей, оценки их потребности в дальнейшей углубленной диагностике и оказании необходимой коррекционной помощи (без точной их квалификации) с опорой на основные индикаторы аутистических расстройств в детстве.

Разработан и широко используется стандартизованный скрининговый инструментарий: Опросник для диагностики аутизма, адаптированный вариант (Autism Diagnostic Interview — ADI-R, Lord et al., 1994); Шкала наблюдения для диагностики аутизма (Autism Diagnostic Observation Schedule — ADOS, Lord et al., 1989) и др. Поскольку скрининг не используют для выставления диагноза, его могут осуществлять педагоги, врачи-педиатры, невропатологи и сами родители.

Второй этап — собственно дифференциальная диагностика, которую проводит врач-психиатр. В качестве основного инструментария используют количественную Шкалу оценки выраженности детского аутизма (Childhood Autism Rating Scale — CARS). Это рейтинговая шкала детского аутизма — стандартизированный инструмент, основанный на непосредственном наблюдении за поведением ребенка в возрасте от 2 лет в 15 функциональных областях: взаимоотношения с людьми, имитация, перцепция (зрительный контакт, реакция на слуховые раздражители, вкус, обоняние и осязание), эмоциональный ответ, тревожные реакции и страхи, моторика, координация движений, игра (использование предметов), адаптация к изменениям, вербальная коммуникация, невербальная коммуникация, уровень активности, уровень и постоянство интеллектуальных ответов, общее впечатление. Каждый из 15 параметров оценивают по 4-балльной шкале, возможные итоговые суммарные оценки могут варьировать от 15 до 60 баллов. Итоговая оценка в диапазоне от 15 до 29 баллов соответствует отсутствию аутизма, 30–36 баллов — легкому/умеренно выраженному аутизму, 37–60 — тяжелому аутизму. В диапазоне тяжелого аутизма в ряде случаев дополнительно выделяют крайне тяжелый аутизм (42–60 баллов).

Третий этап — [illegible] выявление индивидуальных особенностей ребенка, характеристика его коммуникабельных возможностей, познавательной деятельности, эмоционально-волевой сферы, работоспособности и др. Диагностику осуществляют с помощью психолого-образовательного теста (Psychoeducation Profile — PEP). Приведенные оценочные шкалы служат дополнением и не могут заменить клиническую оценку, клиническое суждение, алгоритм оказания помощи.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику проводят прежде всего внутри группы расстройств аутистического спектра, а затем с другими расстройствами, используя при этом возможности современного клинико-биологического подхода.

Классический детский аутизм, синдром Каннера (эволютивно-процессуальный аутизм), следует дифференцировать с эволютивно-конституциональным синдромом Аспергера. Различия заключаются в первую очередь в сферах речевого (опережающего при синдроме Аспергера), моторного (задержанного при синдроме Аспергера) и интеллектуального развития (глубоко задержанного при синдроме Каннера).

Психотические формы аутизма (детский психоз в рамках детского аутизма и атипичный детский психоз при атипичном аутизме) различают не только по времени манифестации, но и по клинической картине (преобладание регресса при атипичном детском психозе, нарастание когнитивного дефицита), исходам.

Атипичный детский психоз эндогенного генеза следует дифференцировать с синдромальным атипичным детским психозом. По поведенческому феноти[illegible] на высоте регрессивно-кататонического приступа больных с эндогенным атипичным детским психозом сложно отличить от больных с синдромальными формами атипичного детского психоза (при синдромах Мартина–Белла, Дауна, Ретта и т. д.). Указанные психозы имеют сходную клиническую картину при нозологически

разных заболеваниях, характерны общая последовательность смены этапов в приступах (аутистический → регрессивный → кататонический) и неблагоприятный исход. Для уточнения синдромальной патологии больные нуждаются в проведении молекулярно-генетических исследований.

Непсихотический атипичный аутизм, или умственную отсталость с чертами аутизма, при выделенных генетических синдромах (Мартина–Белла, Дауна, Уильямса, Энжелмена, Сотоса и др.) и болезнях обменного происхождения (фенилкетонурия, туберозный склероз и др.) следует дифференцировать с синдромом Каннера, при котором аутизм остается глубоким на всем протяжении болезни, к пубертатному возрасту нарастает когнитивный дефицит. Двигательные стереотипии при синдромальных формах имеют свои особенности. При непсихотических формах умственной отсталости с аутистическими чертами у больных детей и подростков в меньшей степени или совсем не нарушено эмоциональное отношение к окружающему миру. У больных с данными формами атипичного аутизма в 20–30% случаев отмечается эпиактивность.

Расстройства аутистического спектра следует дифференцировать с дефектами органов чувств (зрения и слуха) и умственной отсталостью. Для больных последней группы характерны задержанный дизонтогенез и сохранность эмоциональной сферы.

Расстройства аутистического спектра нужно различать с депривационным синдромом, расстройствами привязанности в результате тяжелой педагогической запущенности. У этих детей тоже может нарушаться способность к контакту, но чаще в форме депрессивной симптоматики. При эмоциональной приглушенности сохраняется общение на тактильном уровне. Отсутствует выраженная диссоциация в развитии, задержка в развитии носит равномерный характер. Часто отсутствует дистанция в поведении, имеют место рентные установки, но нет типичной триады расстройств аутистического спектра.

Органические заболевания мозга чаще коморбидны с расстройствами аутистического спектра. Данные неврологического обследования и нейровизуализации, наличие двигательных нарушений, снижение когнитивных функций могут быть полезными в дифференциации с органическими психозами, энцефалитами, опухолями мозга, эпилепсией, травмами мозга.

Клинические рекомендации

Основные направления лечения:

- воздействие на патогенетические механизмы развития заболевания;
- активация биологических и психологических возможностей больного;
- воздействие на коморбидные психические и соматоневрологические расстройства.

Принципы терапии:

- персонифицированный подход с учетом установленной или предполагаемой этиологии, всех звеньев патогенеза, клинических составляющих заболевания, наличия дополнительных по отношению к аутизму коморбидных расстройств;
- комплексное использование медикаментозных и немедикаментозных методов лечения;
- мультимодальность с участием в команде специалистов — врачей-психиатров, педиатров, неврологов, психологов, логопедов-дефектологов, педагогов, социальных работников.

После верификации диагноза следует объяснить родителям природу расстройства, затем с помощью оценочных шкал определить нарушение развития конкретного больного. Исходя из уровня развития и глубины аутизма совместно с родителями и командой специалистов необходимо сформулировать лечебно-профилактическую концепцию. Состояние детей-аутистов улучшается, если профилактические мероприятия начинаются рано (в возрасте 2–4 лет), выполняются интенсивно (не менее 15 ч в неделю) и продолжительно (более 2 лет). Цель лечения — добиться максимального положительного исхода болезни в результате сочетания фармакотерапии и немедикаментозной коррекции в команде специалистов.

Амбулаторно выбирают режим лечения (амбулаторный или стационарный)

[illegible] помощь оказывает[illegible] психиатро-[illegible] нарушения, опасности для себя или окружающих, [illegible] навыков самообслужи-[illegible] проводят в от-[illegible] психиатрии, где открыты [illegible] примыкают матери[illegible] для [illegible] в дневном полустационаре, [illegible] биосоциальный подход, включающий [illegible], дефектологическую [illegible] психологическую помощь.

Амбулаторный этап помощи (при соблюдении [illegible] упорядоченного поведения и отсутствии опасных тенден[illegible] больного и окружающих) [illegible] стационарным или является [illegible] и включает наряду с ме[illegible] более распространенную педагогическую коррекцию. Педагогическую коррекцию проводит команда специали[illegible] с использованием адаптированных [illegible] программ восстанови[illegible] вида. Абилитационные усилия, начатые в первичном и стационарном звене здравоохранения, должны быть продолжены в санаториях психоневрологического профиля. Санаторно-курортное лечение способствует улучшению социального взаимодействия, дальнейшему преодолению социальной дезадаптации больных с расстройствами аутистического спектра, профилактике инвалидизации. Одно из основных направлений реорганизации психиатрической службы в России — перенос акцента оказания помощи из стационарных во внебольничные условия, в условия естественного социального окружения с возможно большим ее приближением к месту проживания пациента. К сожалению, в части субъектов Российской Федерации в структуре психоневрологических диспансеров не предусмотрены детские подразделения, ориентированные на оказание специализированной диагностической, лечебной и реабилитационной помощи детям с расстройствами аутистического спектра (стационары дневного пребывания, реабилитационные отделения и др.).

Повторный прием врача-психиатра проводит с целью окончательной [illegible] вида расстройства аутистического спектра, определения динамики [illegible] его состояния, контроля эффективности лечебных мероприятий. Следует обратить внимание на наличие и характер сохранившихся или впервые появившихся жалоб и изменение психического состояния больного после проведения [illegible], отношение пациента к ней, соблюдение предписанного режима лечения, наличие побочных эффектов: определяют [illegible] пансерного наблюдения.

Следует придерживаться единой профилактически-терапевтической [illegible] да, цель которого заключается в обеспечении развития детей, подростков и взрослых, страдающих аутизмом. Комплексное использование медикаментозных и немедикаментозных методов лечения: дефектологической, психологической, педагогической, нейропсихологической коррекции, психотерапевтической, социальной работы с пациентом и его семьей) — один из основополагающих принципов курации аутистических расстройств у детей. Как сказано выше, лечение детей и подростков с аутистическими расстройствами должно быть мультимодальным, т. е. проводиться с участием в лечебно-реабилитационных программах врачей, психологов, социальных педагогов, родителей, учителей.

Медикаментозное лечение

Фармакотерапия — важная, но не единственная часть комплексного лечения. Ее назначают по индивидуальным показаниям в том случае, когда когнитивные или поведенческие нарушения не могут быть преодолены лишь с помощью методов поведенческой терапии, психологической, педагогической коррекции и психотерапии.

В России до сих пор практически не проводилось сравнительных исследований эффективности и безопасности при лечении аутистических расстройств различных методов и лекарственных средств, полностью отвечающих современным мировым стандартам доказательной медицины. Имеющиеся в распоряжении

[illegible] нормативные документы [illegible] классификаторы, Государ[illegible] лекарственных средств [illegible] тературные источники с высоким [illegible] уровнем доказательности относятся пре[illegible] мущественно к взрослой психиатрии. Ра[illegible] сы, касающихся клинико-экономического [illegible] фармакоэкономического анализа в дет[illegible] ской психиатрии, ничтожно мало. Прак[illegible] тически отсутствуют данные о частоте [illegible] назначения тех или иных препаратов, [illegible] соотношении исходов при их назначении, [illegible] эффективности лечения и других показа[illegible] телях, которые должны быть отражены [illegible] в стандартах лечения. В связи с этим оче[illegible] видно, что для составления адекватных [illegible] современным запросам психиатрической [illegible] практики протоколов ведения больных [illegible] с аутистическими расстройствами и раз[illegible] работки стандартов психиатрической по[illegible] мощи необходимо выполнение отдельных [illegible] научных исследований для уточнения [illegible] и обоснования ряда позиций, касающихся [illegible] алгоритмов терапии аутистических рас[illegible] стройств. На настоящем этапе алгоритмы [illegible] лечения не должны быть слишком жест[illegible] кими, не допускающими отклонений от ре[illegible] комендованных схем лечения. Алгоритмы [illegible] лечения должны предусматривать воз[illegible] можность терапевтической или связанной [illegible] с закономерностями индивидуального он[illegible] тогенеза трансформации расстройств ау[illegible] тистического спектра, требующей замены [illegible] проводимой терапии или присоединения [illegible] других методов лечения.

Ни один из методов лечения, как пока[illegible] зывают клинические наблюдения, нель[illegible] зя считать эффективным для всех. Нет [illegible] ни одного метода терапии, лишенного не[illegible] достатков. Единственное, на чем сходят[illegible] ся специалисты и что уже указано выше, [illegible] заключается в том, что лечение детей [illegible] и подростков с аутистическими расстрой[illegible] ствами должно быть мультимодальным [illegible] с участием в лечебно-реабилитационных [illegible] программах врачей, психологов, социаль[illegible] ных педагогов, родителей, учителей.

Абилитационные усилия направлены [illegible] на купирование позитивных симптомов [illegible] болезни, уменьшение когнитивных на[illegible] рушений, смягчение тяжести аутизма, [illegible] социальное взаимодействие, стимуляцию [illegible] развития функциональных систем, [illegible] лание предпосылок к возможности обу[illegible] чения. В зависимости от возраста и опти[illegible] мы усиления поведенческих расстройств [illegible] структура терапевтических мероприятий [illegible] смещается в сторону преимущественно [illegible] медикаментозной терапии или усиления [illegible] коррекционно-педагогической и психоте[illegible] рапевтической составляющих комплексно[illegible] ного лечения.

Вместе с тем необходимо учитывать [illegible] что к психиатру на прием в условия дис[illegible] пансера или психиатрического стацио[illegible] нара попадают дети и подростки с более [illegible] тяжелыми формами расстройств аутис[illegible] тического спектра, чем в психологичес[illegible] ских центрах коррекции образовательной [illegible] системы. Именно поэтому начальный этап [illegible] лечения должен включать медикамен[illegible] тозные препараты. Это создает условия [illegible] для более успешного проведения неме[illegible] дикаментозных методов лечения за счет [illegible] уменьшения выраженности основных [illegible] проявлений расстройства (нарушения [illegible] социализации, коммуникации, поведен[illegible] ческих стереотипов), а также сопутству[illegible] ющих нарушений (фобии, эмоциональной [illegible] лабильности, кататонических проявле[illegible] ний, склонности к протестным реакциям, [illegible] повышенной тревожности и др.) Ребенок [illegible] становится более спокойным, управляе[illegible] мым, способным к восприятию принципов [illegible] немедикаментозной коррекции.

В связи с совершенствованием психиатрической помощи, расширением спектра показаний при назначении психотропных средств, появлением новых лекарственных форм, особенностями лекарственного патоморфоза, влиянием возрастного фактора на результаты терапии особую актуальность приобретают вопросы медикаментозного лечения. Максимально раннее начало фармакотерапии имеет огромное значение как прогностически благоприятный фактор. Это обусловлено закономерностями развития головного мозга, положительными тенденциями онтогенеза при остановке активного течения болезни.

В каждом случае перед назначением медикаментозной терапии требуется проведение детальной диагностики и тщательного анализа соотношения

[illegible]

Таблица 23.2. [illegible] часто применяемые у больных [illegible]

[illegible]	Возраст разрешенного применения
[illegible]	С 6 лет
[illegible]	С 3 лет
[illegible]	С 3 лет
[illegible]	Детский возраст точных данных нет
[illegible]	С 5 лет
[illegible]	С 12 лет
[illegible]	С 10 лет с осторожностью
[illegible]	С 3 лет
[illegible]	Старше 12 лет
[illegible]	С 1 лет
[illegible]	С 15 лет
[illegible]	С 6 лет
[illegible]	С 4 лет
[illegible]	Старше 3 лет, с осторожностью
[illegible]	С 5 лет
[illegible]	После 3 лет
[illegible] таблетки	Точных данных нет

Таблица 23.3. Антихолинергические средства, разрешенные к применению в России в детском возрасте

Международное непатентованное название	Возраст разрешенного применения
Бипериден таблетки	С 3 лет
Бипериден раствор для инъекций	С 1 года
Тригексифенидил таблетки	Детский возраст после 12 лет

Таблица 23.4. Наиболее часто применяемые антидепрессанты у больных с расстройствами аутистического спектра

Международное непатентованное название	Возраст разрешенного применения
Кломипрамин	С 5 лет
Амитриптилин	С 6 лет в случаях, когда не обнаружены органические поражения
Сертралин	С 6 лет
Флуоксетин	С 7 лет

Таблица 23.5. Транквилизаторы и гипнотики, наиболее часто применяемые у больных с расстройствами аутистического спектра

Международное непатентованное название	Возраст разрешенного применения
Диазепам, таблетки	С 7 мес
Диазепам, раствор для инъекций	С 1 мес
Клоназепам, таблетки	С первых дней жизни

Таблица 23.6. Антиконвульсанты, наиболее часто применяемые у больных с расстройствами аутистического спектра

Международное непатентованное название	Возраст разрешенного применения
Вальпроевая кислота	С 6 мес
Карбамазепин	С 1 года
Ламотриджин	Старше 2 лет

Таблица 23.7. Ноотропы и вещества с ноотропным компонентом действия, наиболее часто применяемые у больных с расстройствами аутистического спектра

Международное непатентованное название	Возраст разрешенного применения
Гопантеновая кислота, сироп	С 1 года
Гопантеновая кислота, таблетки	С 3 лет
Аминофенилмасляная кислота	С 2 лет
Пирацетам	С 1 года
Полипептиды коры головного мозга скота	С 1 года
Церебролизин	С 1 года жизни
Метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролин, 0,1% раствор	С 5 лет
Глицин	С 3 лет
Пиридоксин + треонин	С 3 лет
Многокомпонентные лекарственные средства	
Гексобендин + этамиван + этофиллин	Детский возраст
Препараты, улучшающие метаболизм и кровообращение в головном мозге	
Левокарнитин, 30% раствор	С 1 года
Депротеинизированный гемодиализат, гемодериват	С 1 года
Холина альфосцерат	С 3 лет
Винпоцетин	С 3 лет
Циннаризин	С 3 лет
[illegible]	Детский возраст, точных данных нет

Алгоритм лечения нейролептическими средствами

Дозу нейролептика обычно повышают постепенно до достижения терапевтического результата. Адекватную дозу подбирают индивидуально. Дифференцированный подход к назначению антипсихотиков включает учет возраста пациента, клинической картины заболевания, индивидуальной переносимости, спектра психофармакологического действия и побочных эффектов препарата. Эффективность проводимой терапии оценивают на основании положительной динамики клинических проявлений. Основные показатели — быстрота развития и стойкость эффекта, а также безопасность терапии.

Терапевтическая чувствительность к психотропным препаратам у больных различна в зависимости от процессов всасывания, особенностей фармакодинамики, метаболизма и действия метаболитов.

Учитывая широкий диапазон терапевтического ответа на назначение психотропных средств, необходимо их титрование до получения терапевтического эффекта. Начинают лечение с половины предполагаемой терапевтически активной дозы, в последующем увеличивая ее на каждый 3-й день. Необходимо учитывать вероятность возникновения побочных и парадоксальных эффектов и осложнений психотропной терапии у больных при расстройствах аутистического спектра с возможным выходом за рамки протокола и подбором индивидуальных схем лечения.

Терапию преимущественно психотических форм расстройств аутистического спектра у детей и подростков начинают с назначения одного из нейролептических средств с умеренной седативной активностью и мягким действием на экстрапирамидную и вегетативно-сосудистую системы (алимемазин, галоперидол, перициазин, тиоридазин, рисперидон, клозапин, сульпирид, хлорпромазин, хлорпротиксен, зуклопентиксол). Длительность терапии определяется состоянием пациента, в качестве поддерживающего лечения препараты в невысоких дозах можно использовать в течение многих месяцев.

При возникновении побочных экстрапирамидных эффектов следует назначить один из корректоров холиноблокирующего действия в индивидуально подобранной дозе.

Частые и тяжелые побочные эффекты антипсихотической фармакотерапии — экстрапирамидные расстройства. Экстрапирамидные расстройства включают следующие нарушения.

- Постепенно нарастающие паркинсонические симптомы (например, тремор, мышечная ригидность, в том числе симптом «зубчатого колеса», двигательная заторможенность, гипомимия).
- Дистоническая симптоматика (гиперкинезы лица и туловища — тортиколис, окулогирный криз), наблюдаемая уже после приема первых доз.
- Акатизия (неусидчивость), которая может быть ошибочно расценена как усиление психомоторного возбуждения вследствие основного заболевания.
- Поздняя дискинезия, развивающаяся обычно при длительном применении инцизивных нейролептиков.

Паркинсоническая симптоматика исчезает после отмены препарата или может быть уменьшена присоединением антихолинергических средств — корректоров нейролептической терапии.

Другие препараты, используемые при лечении расстройств аутистического спектра

При наличии в структуре аутистического психоза выраженного депрессивного аффекта обоснованно присоединение антидепрессантов в дозах, достаточных для купирования патологически измененного аффекта; при этом следует учитывать возможность обострения других продуктивных расстройств при применении серотонинергических средств, поэтому предпочтительно применение антидепрессантов седативного действия.

При наличии в структуре аутистических расстройств тревоги, эмоциональной напряженности, нарушений сна, обсессивно-компульсивных проявлений, выраженного возбуждения с симптомами интоксикации применяют анксиолитики (транквилизаторы) и гипнотики (**см. табл. 23.5**).

[illegible] в клинической картине выраженных колебаний аффекта (аффективных расстройств) следует назначать нормотимические средства, обладающие также антипсихотическим эффектом (см. табл. 23.6). Вальпроевую кислоту [illegible] также для купирования двигательных поведенческих стереотипий, [illegible]ских приступов.

[illegible]ическое лечение ноотропами и веществами с ноотропным действием направлено на активацию интеллектуальных и мнестических функций, повышение способности к обучению. С этой целью используют ноотропные препараты различных групп. Единая классификация ноотропов на настоящий момент отсутствует, что обусловлено разнородностью данной группы веществ как по химическому строению, так и механизму действия (см. табл. 23.7).

Особое внимание в Европе и в России для лечения аутизма в детском возрасте уделяют глутаматергическому препарату мемантину. Широко используют гомеопатические препараты: церебрум композитум, убихинон композитум, коэнзим композитум (1,1–2,2 мл внутримышечно или внутрь по схеме 2 раза в неделю, чередуя в комплексе, курсами № 10 каждый). В комбинированной терапии нейролептики сочетают с иммунными препаратами (кагоцел, антитела к мозгоспецифическому белку S-100 и др.) для преодоления когнитивного дефицита.

Психофармакотерапия различных расстройств аутистического спектра

Фармакотерапия синдрома Аспергера

В терапии больных с синдромом Аспергера предпочтение отдают курсовому лечению ноотропами (аминофенилмасляная кислота, гопантеновая кислота в дозе 250–500 мг/сут), нейропептидами и их аналогами (церебролизин по 1,0 № 10, полипептиды коры головного мозга скота по 5–10 мг № 10, церебрамин по 10 мг/сут в течение 1 мес, метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролин в форме 0,1% раствора по 1–2 капли в нос в течение 1 мес), цереброваскулярными средствами (винпоцетин, циннаризин).

При синдроме Аспергера с фазными аффективными нарушениями, маскированными психопатоподобными, обсессивно-компульсивными симптомами, показаны антидепрессанты (кломипрамин в дозе 25–50 мг/сут, сертралин в дозе 25–50 мг/сут, флувоксамин в дозе 25–50 мг/сут), нормотимики (карбамазепин в дозе 200–600 мг/сут, вальпроевая кислота в дозе 300–600 мг/сут, антитела к мозгоспецифическому белку S-100 в дозе 36 мг/сут), гомеопатические препараты

Фармакотерапия синдрома Каннера

При синдроме Каннера применяют комплексное лечение. С целью развития когнитивных функций используют нейролептики (трифлуоперазин в дозе 5–10 мг/сут, перфеназин в дозе 4–8 мг/сут, клозапин в дозе 6,25–25 мг/сут) в сочетании с курсовым применением ноотропов (аминофенилмасляная кислота, гопантеновая кислота в дозе 250–500 мг/сут), нейропептидов и их аналогов (церебролизин, полипептиды коры головного мозга скота, церебрамин, метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролин в форме 0,1% раствора), многокомпонентных лекарственных средств (гексобендин + этамиван + этофиллин по 0,5–1 таблетке в сутки в течение 1 мес, депротеинизированный гемодиализат, гемодериват по 1 таблетке в сутки в течение 1 мес), цереброваскулярных препаратов (винпоцетин, циннаризин), аминокислот (глицин 300 мг/сут, пиридоксин + треонин по 100 мг/сут). Для стимуляции основных анализаторных систем используют глутаматергический препарат мемантин (1,25–2,5 мг/сут). Используют гомеопатические лекарственные средства: церебрум композитум, убихинон композитум, коэнзим композитум

Фармакотерапия психотических форм аутизма

Пациентам с психотическими формами расстройств аутистического спектра (детский психоз, атипичный детский психоз, атипичный психоз при умственной отсталости) также назначают комплексное лечение с базисным применением

нейролептиков. При возбуждении пре-
писывают типичные нейролептики с се-
дативным действием: хлорпромазин
(25–75 мг/сут), левомепромазин (6,25–
25 мг/сут), алимемазин (5–25 мг/сут), ти-
оридазин (20–40 мг/сут), хлорпротиксен
(15–45 мг/сут), галоперидол (0,5–3 мг/сут)
и др. Для преодоления когнитивного дефи-
цита используют типичные нейролепти-
ки (трифлуоперазин в дозе 5–10 мг/сут,
перфеназин в дозе 4–8 мг/сут) и ати-
пичные нейролептики (клозапин в дозе
6,25–25 мг/сут, рисперидон в дозе 0,5–
1 мг/сут). Для преодоления задержки раз-
вития уже в периоде приступа и особенно
в ремиссии вводят ноотропы, нейропеп-
тиды, аминокислоты, препараты других
фармакологических групп с элементами
ноотропной активности (левокарнитин).
Среди препаратов ноотропного ряда вы-
деляют гопантеновую кислоту, облада-
ющую широким спектром клинического
применения и в сочетании с левокарнити-
ном используемую для лечения нажитого
гиперкинетического синдрома на выходе
из кататонических приступов в ремис-
сию. Применение гопантеновой кислоты
способствует купированию астении, улуч-
шению когнитивных функций (познава-
тельной активности, внимания, памяти),
повышает скорость протекания психи-
ческих процессов, а также способству-
ет смягчению проявлений нейролепсии,
что особенно значимо в детском возрасте.
Левокарнитин как средство коррекции
метаболических процессов используют
для лечения расстройств пищевого пове-
дения (одна из форм психопатоподобных
нарушений при расстройствах аутисти-
ческого спектра). Для лечения психоти-
ческих форм расстройств аутистическо-
го спектра используют нормотимики,
антиконвульсанты (карбамазепин в дозе
200–600 мг/сут, вальпроевая кислота
в дозе 150–300 мг/сут), транквилизаторы
(диазепам в дозе 2,5–5 мг/сут, клоназе-
пам в дозе 0,5–1 мг/сут), антидепрессанты
(амитриптилин в дозе 6,25–25 мг/сут, кло-
мипрамин в дозе 25–50 мг/сут, сертралин
и флувоксамин по 25–50 мг/сут).

Новым в патогенетическом лечении дет-
ского психоза и эндогенного атипичного
детского психоза как в России, так и за-
бежом, является сочетанное примене-
нейролептиков с иммунотропными сред-
ствами (кагоцел, антитела к мозгоспеци-
фическому белку S-10, биолан), что по-
зволяет преодолевать терапевтическую
резистентность и способствует развитию
высших психических функций.

Фармакотерапия синдрома Ретта и непсихотического атипичного аутизма при умственной отсталости с аутистическими чертами

Терапия синдрома Ретта и атипично-
го аутизма при умственной отсталости
включает использование нейропептидов
и их аналогов (церебролизин, полипеп-
тиды коры головного мозга скота, цере-
брамин, метионил-глутамил-гистидил-
фенилаланил-пролил-глицил-пролин),
аминокислот (глицин, пиридоксин + тре-
онин), цереброваскулярных средств (вин-
поцетин, циннаризин), антиконвульсантов
(карбамазепин, вальпроевая кислота). Не-
заменимые средства для коррекции ме-
таболических процессов, особенно выра-
женных на отдаленных стадиях течения
синдрома Ретта, — левокарнитин и вита-
мины группы В.

Немедикаментозное лечение

Оказание неспецифической психокор-
рекционной и социально-реабилитаци-
онной помощи с формированием навыков
социального взаимодействия и адапта-
ции — важный раздел абилитации. Выбор
профилактических и реабилитационных
методик, осуществляемых в отношении
пациентов с расстройствами аутистиче-
ского спектра, зависит от совокупности
исходных диагностических показателей:
клинического диагноза (нозологически-
ориентированные техники), типа психи-
ческой дезадаптации и обусловленных им
мишеней терапевтической и коррекцион-
ной работы (таргетно-ориентированные
техники), ситуации, в которой находится
больной с аутистическими расстройства-
ми (ситуационно-ориентированные тех-
ники), актуальных профилактических
задач (профилактические техники). Не-
сомненное достоинство терапевтических

и коррекционных техник заключается в их высокой пластичности, приспособляемости под различные условия работы. Все меньше становится роль отдельных, шаблонированных методов терапии, наблюдается тенденция к интеграции их в комплексный подход, если они принципиально не противоречат друг другу. Реализуемые в лечении аутизма вмешательства можно разделить на 3 группы:

- предшествующие вмешательства, применяемые превентивно, т.е. до ожидаемого поведения;
- последующие вмешательства, применяемые после возникновения желательного поведения;
- вмешательства, направленные на развитие способностей.

Организация ранней психоневрологической помощи требует совершенствования старых и образования новых форм. Созданы обширные педагогические программы, интегрирующие педагогические мероприятия и меры поведенческой терапии с целью стимуляции развития коммуникативных способностей пациентов. Одна из лучших программ — «Терапия и обучение аутичных и имеющих схожие коммуникативные нарушения детей» (Treatment and Education of Autistic and related Communication handicapped Children — TEACCH), адаптированная во многих странах мира и в ряде учреждений в России. Равновесна по значимости и также признана во всем мире программа поведенческой терапии (Applied Behavior Analysis — ABA).

Оценка эффективности лечения

Основными критериями эффективности проводимого лечения служат данные психопатологического обследования и наблюдения за больным, позволяющие выявить динамические характеристики поведения, коммуникативных функций, эмоционального реагирования, когнитивных нарушений, а также характер предъявляемых жалоб и данные самоотчетов больного и их соответствие сведениям, полученным со слов родственников и заменяющих их лиц.

Дополнительными критериями служат результаты динамического психолого-педагогического обследования больного аутизмом ребенка, ориентированные на анализ познавательной деятельности пациента, эмоций, мышления.

Эффективность купирования основной симптоматики приходится оценивать по шкале общего клинического впечатления, заполняемой врачом.

Ошибки и необоснованные назначения

Наиболее частые ошибки при лечении расстройств аутистического спектра — назначение исключительно нейрометаболической терапии у детей и подростков, нуждающихся в проведении специфического лечения, у которых только ноотропные препараты не оказывают должного эффекта на психотическую составляющую, не позволяют преодолеть когнитивный дефицит, а также способны вызвать побочные и парадоксальные эффекты. Комбинированная терапия препаратами с психотропной активностью в сочетании с ноотропами, нейропептидами, иммунопротекторами, корректорами нарушений мозгового кровообращения эффективна при лечении больных с расстройствами аутистического спектра более чем в 60% случаев.

С осторожностью следует относиться к назначению препаратов с психостимулирующей активностью.

Прогноз

Прогноз при разных формах расстройств аутистического спектра отличается, но своевременно установленный клинический диагноз, раннее введение фармакотерапии специально подготовленными врачами, проведенная реабилитация в целом вполне эффективны и способствуют благоприятному исходу: в 10% случаев больные расстройствами аутистического спектра полностью

восстанавливаются, в состоянии порядка 70% аутичных детей отмечается стабильное посттерапевтическое улучшение (Организация Объединенных Наций, 2012; Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр психического здоровья» Российской академии медицинских наук, 2010, 2012 гг.), 80% пациентов с расстройствами аутистического спектра обучаемы. Приблизительно 20% больных (с тяжелыми формами эндогенного атипичного детского психоза, т.е. злокачественной шизофренией, синдромальным атипичным детским психозом при умственной отсталости, умственной отсталостью с аутистическими чертами, синдромом Каннера) имеют неблагоприятный прогноз.

Нарушения психологического развития

Нарушения психологического развития — сборная группа расстройств с неустановленной этиологией и не всегда четкими различиями между подгруппами, объединенная на основании ряда общих признаков:

- начало в раннем детском возрасте обычно без предшествующего периода нормального развития;
- повреждение или задержка развития функций, тесно связанных с биологическим созреванием центральной нервной системы;
- постоянное течение без ремиссий и рецидивов с тенденцией большинства форм к уменьшению тяжести нарушений развития с возрастом.

Выделяют несколько форм нарушений психологического развития.

- Специфические расстройства речевой артикуляции.
- Расстройство экспрессивной речи.
- Расстройство рецептивной речи.
- Приобретенная афазия с эпилепсией (синдром Ландау–Клефнера).
- Специфические расстройства развития школьных навыков.
- Специфическое расстройство чтения.
- Специфическое расстройство спеллингования.
- Специфическое расстройство арифметических навыков.
- Смешанное расстройство школьных навыков.
- Специфическое расстройство развития двигательных функций.
- Смешанные специфические расстройства развития.

Специфические расстройства развития речи и языка

Это группа расстройств, при которых нормальное речевое развитие нарушено с раннего возраста и находится в значительном несоответствии с общим уровнем когнитивного функционирования. Для кодирования специфических расстройств развития речи и языка по МКБ-10 используют рубрику F80.

Специфические нарушения речевого развития могут проявляться в качестве самостоятельных феноменов без отчетливых сопутствующих психических и поведенческих расстройств. Обычно это наблюдается при относительно легких проявлениях нарушений речевого развития. В таких случаях дети не попадают под наблюдение психиатра, а всю коррекционную работу осуществляют специалисты в области логопедии и дефектологии. Этим объясняется минимум

информации о данной патологии в большинстве отечественных и зарубежных психиатрических руководств.

Вместе с тем специфические нарушения речевого развития довольно часто сопутствуют определенным формам психических расстройств или осложняют их. Это умственная отсталость и близкие к ней состояния (пограничная умственная отсталость, общие задержки развития), гиперкинетические расстройства. Выраженные речевые нарушения, как правило, сопровождаются симптомами невротического спектра.

Эпидемиология

Точных данных о распространенности специфических расстройств развития речи и языка нет, поскольку не существует четко очерченных разграничений с крайними вариантами нормы. Установлен факт преобладания этих состояний у мальчиков.

Профилактика заключается в создании для ребенка с раннего возраста социально-психологических условий для нормального речевого развития, раннем выявлении врожденных или приобретенных форм речевой патологии с проведением адекватных лечебно-реабилитационных и педагогических мероприятий.

Классификация

Специфические расстройства развития речи — сборная группа расстройств, включающая:

- специфические расстройства речевой артикуляции (F80.1);
- расстройства экспрессивной речи (F80.1);
- расстройства рецептивной речи (F80.2);
- другое расстройство развития речи (F80.8).

Этиология и патогенез

Причина специфических расстройств речи и языка носит сложный, до конца не ясный характер. Эти состояния нельзя объяснить только неврологическим или речевым патологическим механизмом, сенсорным повреждением или общим психическим недоразвитием. Предположительно, в основе нарушений лежит задержка созревания нейрональных связей, обусловленная органическим поражением речевых зон коры. Средовые факторы могут оказывать влияние на нарушение развивающейся функции речи, но они не имеют первостепенного значения. Есть данные о значительной роли генетических факторов.

Морфологически определяется сложный комплекс повреждений ЦНС разного уровня (кора, подкорковые образования, диэнцефальная область, ствол мозга) с участками атрофии и ишемии мозга, кистами, дисциркуляторными расстройствами.

Клинические признаки и симптомы

Основная клиническая характеристика специфических расстройств развития речи и языка — позднее овладение разговорной речью (в сравнении с возрастными нормами), которое не соответствует общему уровню когнитивного функционирования ребенка.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Ход онтогенетического развития, в том числе развития речи и языка, генетически запрограммирован. Степень осуществления этой программы во многом зависит от окружающих условий: особенностей воспитания, эмоциональной и сенсорной депривации, дополнительных экзогенно-органических воздействий на развивающийся мозг. Следовательно, у каждого ребенка темпы и сроки речевого развития индивидуальны. Вместе с тем оценку речевого развития осуществляют на основе сравнения сроков формирования отдельных речевых функций с нормативами развития, характерными для большинства

детей. В соответствии с рекомендациями МКБ-10, дифференциация от нормальных вариантов развития основана на четырех критериях:

- патологическое отставание развития речи (на 2 стандартных отклонения);
- тенденция к уменьшению с возрастом тяжести проявлений речевых нарушений;
- наличие качественных патологических признаков;
- сопутствующие проблемы (нарушение внимания и памяти, специфическое отставание в чтении и письме, недоразвитие эмоционально-волевой сферы).

Инструментальные методы (ЭЭГ, эхоэнцефалография, МРТ и КТ головного мозга) проводят по специальным показаниям. Направлены эти исследования на установление специфических неврологических нарушений для проведения дифференциальной диагностики, а также на поиск анатомического очага поражения.

Дифференциальная диагностика

Дифференциация от вторичных расстройств, обусловленных глухотой, базируется на данных аудиометрического исследования и наличии качественных патологических признаков.

Дифференциация от речевых расстройств при неврологических нарушениях основана на том же принципе: если существующая неврологическая симптоматика не может вызвать задержку речи, то речевое расстройство сохраняется в рубрике F80.

Клинические рекомендации

Коррекция специфических расстройств развития речи требует полипрофессионального подхода специалистов с участием, в зависимости от выраженности и типа нарушений, сопутствующих психологических проблем и психопатологических расстройств, логопеда, дефектолога, психолога и психиатра.

Комплекс лечебно-реабилитационных мероприятий предусматривает сочетание речевой терапии, психотерапии и симптоматического медикаментозного лечения. В образовательной системе организационные формы оказания помощи данному контингенту детей заключаются в создании логопедических детских садов и дошкольных учебно-воспитательных комплексов для детей с нарушением речи, специальных (коррекционных) общеобразовательных школ для детей с патологией речи («речевые» школы), центров психолого-медико-социального сопровождения, а в системе здравоохранения — специализированных детских центров патологии речи в виде структурных подразделений научно-исследовательских институтов, крупных больниц и амбулаторных учреждений.

Оценка эффективности лечения

Оценка эффективности лечения носит полипрофессиональный характер и базируется на клинических, логопедических показателях, свидетельствующих об уменьшении проявлений речевых нарушений, включая оценку по стандартизированным тестам.

Прогноз

Характерна тенденция к уменьшению проявлений речевых нарушений по мере взросления ребенка.

Специфические расстройства речевой артикуляции

Синонимы: специфическое фонологическое расстройство речи, дислалия

Эта группа специфических расстройств развития речи и языка представлена нарушениями, в которых ведущим симптомом выступает нарушение звукопроизношения при нормальном слухе и нормальной иннервации речевого аппарата

Код по МКБ-10 — F80.0.

Эпидемиология

Расстройства артикуляции обнаруживают у 10% детей младше 8 лет и у 5% детей старше 8 лет. У мальчиков они встречаются в 2–3 раза чаще, чем у девочек.

Профилактика не отличается от профилактики других видов нарушений речевого развития и языка.

Классификация

Выделяют функциональную и механическую дислалию.

Функциональная дислалия включает дефекты воспроизведения звуков речи при отсутствии органических нарушений в строении артикуляционного аппарата.

Механическая дислалия подразумевает нарушение звукопроизношения, обусловленное анатомическими дефектами периферического аппарата речи (неправильный прикус, «толстый язык», короткая уздечка и др.).

Этиология и патогенез

Причина расстройств артикуляции до конца не известна. Предположительно, в основе нарушений лежит задержка созревания нейрональных связей, обусловленная органическим поражением речевых зон коры. Есть данные о значительной роли генетических факторов. В качестве мозговой основы указывают активность постцентральных отделов левого полушария головного мозга. Определенное значение имеет неблагоприятное социальное окружение, подражание неправильным образцам речи.

Клинические признаки и симптомы

Нарушения артикуляции проявляются в устойчивой неспособности применять в соответствии с ожидаемым уровнем развития звуки речи, включая неверн[illegible] воспроизведение, пропуски, замены на не[illegible] верные или вставление лишних фонем.

В основе дефекта артикуляции ле[illegible] неспособность произвольно принимат[illegible] и удерживать определенные позиции [illegible] языка, неба и губ, необходимые для пр[illegible] изнесения звуков. При этом употреблени[illegible] звука может быть не расстроено, но изм[illegible] нено в спонтанной речи. Интеллектуаль[illegible] ное и психическое развитие детей со[illegible] ветствует возрасту. Могут наблюдат[illegible] сопутствующие расстройства в виде н[illegible] рушений внимания, поведения и других феноменов.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагностический алгоритм (по МКБ-10)

- Артикуляционные (фонологические) навыки, определяемые по стандартизированным тестам, ниже двух стандартных отклонений для возраста ребенка.
- Артикуляционные (фонологические) навыки, по меньшей мере, на одно стандартное отклонение ниже невербального коэффициента интеллектуальности при определении по стандартизированным тестам.
- Экспрессивная речь и понимание, определяемые по стандартизированному тесту, находятся в пределах двух стандартных отклонений для возраста ребенка.
- Отсутствие неврологических, сенсорных или физических нарушений, которые прямо влияют на речевую продукцию, отсутствие общего расстройства развития.
- Наиболее часто используемый критерий исключения — невербальный коэффициент умственного развития по стандартизированному тесту ниже 70.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика от механической дислалии включает установление анатомических дефектов, которы[illegible]

могли бы обусловить нарушение произношения, в связи с чем необходима консультация ортодонта.

Дифференциация от вторичных расстройств, обусловленных глухотой, базируется на данных аудиометрического исследования и наличии качественных патологических признаков патологии речи.

Дифференциация от нарушений артикуляции, обусловленных неврологической патологией (дизартрия), основывается на следующих признаках: для дизартрии характерна малая скорость речи, наличие нарушений жевательной и сосательной функций, расстройство касается всех фонем, включая гласные. В сомнительных случаях для проведения дифференциальной диагностики и установления анатомического очага поражения проводят инструментальные исследования (ЭЭГ, эхоэнцефалография, МРТ и КТ головного мозга).

Клинические рекомендации

Клинические рекомендации включают логопедические занятия, индивидуальные и в группе, логоритмику (по показаниям), массаж, лечебную физкультуру (по показаниям), фармакотерапию при наличии осложняющей симптоматики (по алгоритмам, представленным в соответствующих разделах). При механической дислалии используют специальные методы лечения, способствующие устранению причин нарушений звукопроизношения (исправления прикуса, методы хирургической коррекции и др.), в сочетании с лечебными мероприятиями, используемыми при функциональной дислалии.

Прогноз

В процессе коррекционно-развивающих занятий при функциональной дислалии или устранении механических дефектов произношения звуков при механической дислалии происходит коррекция звукопроизношения, автоматизация звуков и их употребления в спонтанной речи.

Расстройство экспрессивной речи

Синоним: общее недоразвитие речи.

Расстройство экспрессивной речи — одна из форм специфического нарушения развития речи и языка, при которой способность ребенка использовать разговорную речь заметно ниже уровня, соответствующего его умственному развитию, при том, что понимание речи обычно находится в пределах нормы.

Код по МКБ-10 — F80.1.

Эпидемиология

Частота расстройства экспрессивной речи варьирует от 3 до 10% у детей школьного возраста. У мальчиков встречается в 2–3 раза чаще, чем у девочек.

Классификация

Согласно логопедической классификации, расстройство экспрессивной речи соответствует общему недоразвитию речи (ОНР) I–III уровня.

При общем недоразвитии речи (ОНР) I уровня (алалия) ребенок практически молчит, в то время как специфических расстройств понимания речи и интеллекта может и не быть (хотя в большинстве случаев они ниже среднего уровня).

Этиология и патогенез

Предположительно, в основе нарушений лежит задержка созревания нейрональных связей, обусловленная органическим поражением речевых зон коры (постцентральной и премоторной зон левого доминантного полушария у правшей). Есть данные о роли генетических факторов. Определенное значение имеет

неблагоприятное социальное окружение, при котором ребенок контактирует с людьми, имеющими низкий уровень речевого развития.

Клинические признаки и симптомы

ОНР I–III уровня проявляется различной степенью нарушениями экспрессивной речи, характеризуемой бедностью словарного запаса, низким уровнем словесного общения, трудностями развернутого речевого высказывания, аграмматизмами (ошибки в употреблении словесных окончаний, нарушения словообразования и др.), трудностями в употреблении предлогов, глаголов, союзов. Характерно адекватное использование невербальных реплик, жестов, стремление к общению. Нарушение разговорной речи становится очевидным с младенчества без какой-либо длительной фазы нормального пользования речью. И хотя нормальное речевое развитие в значительной степени индивидуализировано, отсутствие отдельных слов или близких к ним речевых образований к 2 годам или простых фраз из 2–3 слов к 3 годам должно быть расценено как признак задержки. Недоразвитие речи тормозит развитие познавательной деятельности ребенка, что часто проявляется задержкой психического развития в целом.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагностический алгоритм (по МКБ-10)

- Навыки экспрессивной речи, определяемые по стандартизированному тесту, на два стандартных отклонения ниже возрастной нормы ребенка.
- Навыки экспрессивной речи, по меньшей мере, на одно стандартное отклонение ниже невербального коэффициента интеллекта при определении по стандартным тестам.
- Рецептивная речь, определяемая по стандартизированному тесту, находится в пределах двух стандартных отклонений от возраста ребенка.
- Использование и понимание невербального общения и функции имаджинативного языка находятся в пределах нормы.
- Отсутствие неврологического, сенсорного или физического нарушения, которое прямым образом влияло бы на разговорный язык; отсутствие общего расстройства развития.
- Наиболее часто используемый **критерий исключения** — невербальный коэффициент умственного развития по стандартизированному тесту ниже 70.

Дифференциальная диагностика

Дифференциация от вторичных расстройств, обусловленных глухотой, базируется на данных аудиометрического исследования и наличии качественных патологических признаков нарушения речи.

Дифференциация от приобретенной афазии или дисфазии, обусловленной неврологической патологией, основывается на констатации периода нормального речевого развития до травмы или других экзогенно-органических воздействий, манифестации эндогенного органического процесса. В сомнительных случаях для проведения дифференциальной диагностики и установления анатомического очага поражения проводят инструментальные исследования (ЭЭГ, эхоэнцефалографию, МРТ и КТ головного мозга).

Дифференциация с общими расстройствами развития базируется на таких признаках, как отсутствие у детей с общим расстройством развития внутреннего языка и воображаемой игры, неадекватное применение жестов, нарушения в невербальной сфере интеллекта и др.

Клинические рекомендации

Проводят курсы логопедических занятий (индивидуальных, групповых или их сочетаний). Курс включает 135–270 занятий и по показаниям может быть продлен. Показана логоритмика (20–45 занятий на курс).

Занятия с психологом направлены на коррекцию вторичных эмоциональных и поведенческих расстройств.

Фармакотерапия включает в первую очередь препараты нейрометаболического действия (пирацетам, гопантеновую кислоту, пиритинол, аминокислоты и аминокислотные комплексы, пептидные препараты и органические композиты), корректоры нарушений мозгового кровообращения, витамины, способствующие снятию церебральной астении, увеличению количественных и качественных показателей памяти и внимания. В зависимости от сопутствующей психоневрологической и психопатологической симптоматики назначают мягкие седативные препараты, антидепрессанты (алгоритмы медикаментозного лечения представлены при описании соответствующих сопутствующих расстройств).

Дополнительные лечебные мероприятия включают физиотерапевтические процедуры, ЛФК, массаж.

Прогноз

Следует добиваться максимально возможного развития речевой функции и компенсации психических и психоневрологических расстройств.

Расстройство рецептивной речи

Синонимы: смешанное расстройство экспрессивной/импрессивной речи.

Это одна из форм специфического нарушения развития речи и языка, при которой понимание речи при сохранном физическом слухе заметно ниже уровня, соответствующего умственному развитию ребенка.

Код по МКБ-10 — F80.2.

Эпидемиология

Частота расстройства рецептивной речи варьирует от 3 до 10% у детей школьного возраста. У мальчиков встречается в 2–3 раза чаще, чем у девочек.

Этиология и патогенез

Причина расстройства неизвестна. У больных обнаруживают множественные признаки корковой недостаточности. Основная пораженная зона мозга — височная доля доминантного полушария.

Клинические признаки и симптомы

Ранние признаки расстройства включают неспособность реагировать на знакомые названия в отсутствие невербальных реплик. Тяжелые формы расстройства обращают на себя внимание уже к 2 годам, когда ребенок не способен следовать простым инструкциям. У детей не формируется фонематическое восприятие, не дифференцируются фонемы, не воспринимается слово как целое. Ребенок слышит, но не понимает обращенную к нему речь. Внешне такие дети напоминают глухих, но в отличие от них адекватно реагируют на невербальные слуховые раздражители. Они обнаруживают способность к социальному взаимодействию, могут вступать в ролевые игры, в ограниченном объеме использовать язык жестов. Обычно подобный уровень расстройства рецептивной речи определяется как сенсорная алалия. При сенсорной алалии не формируется связь между словом и предметом, словом и действием. Результат — задержка психического и интеллектуального развития. В чистом виде сенсорная алалия встречается достаточно редко.

В легких случаях расстройство рецептивной речи проявляется в неспособности различать близкие по звучанию звуки и слова с появлением в речи литеральных парафазий.

При данном виде расстройства довольно часто отмечаются билатеральные отклонения на ЭЭГ. Из всех вариантов специфических нарушений развития речи при данном варианте наиболее часто отмечаются сопутствующие эмоциональные и поведенческие расстройства (повышенный уровень тревожности,

социальные фобии, гиперактивность и невнимательность)

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагностический алгоритм (по МКБ-10)

- Понимание речи, определяемое по стандартизированным тестам, ниже двух стандартных отклонений для возраста ребенка.
- Навыки рецептивной речи, по меньшей мере, на одно стандартное отклонение ниже невербального коэффициента интеллекта при оценке по стандартизированным тестам.
- Отсутствует неврологическое, сенсорное или физическое нарушение, которое прямым образом влияет на рецептивную речь, нет критериев общего расстройства развития.
- Наиболее часто используемый **критерий исключения** — невербальный коэффициент интеллекта по стандартизированному тесту ниже 70.

Дифференциальная диагностика

Дифференциация от вторичных расстройств, обусловленных глухотой, базируется на данных аудиометрического исследования и наличии качественных патологических признаков патологии речи.

Дифференциация от приобретенной афазии или дисфазии, обусловленных неврологической патологией, основана на констатации периода нормального речевого развития до травмы или других экзогенно-органических воздействий, манифестации эндогенного органического процесса. В сомнительных случаях для проведения дифференциальной диагностики и установления анатомического очага поражения проводят инструментальные исследования (ЭЭГ, эхоэнцефалографию, МРТ и КТ головного мозга).

Дифференциацию с другими специфическими расстройствами развития речи строят на констатации сохранной способности понимать речевые стимулы.

Дифференциация с общими расстройствами развития базируется на таких признаках, как отсутствие у детей с общим расстройством развития внутреннего языка и воображаемой игры, неадекватное применение жестов, нарушения в невербальной сфере интеллекта и др.

Дифференциацию с детским аутизмом проводят на основании отсутствия качественных расстройств социального взаимодействия (*см. F84*).

Клинические рекомендации

Подходы к ведению детей с расстройствами рецептивной речи различны. Существует точка зрения о необходимости изоляции таких детей с последующим обучением речевым навыкам при отсутствии сторонних раздражителей. Однако, как правило, медико-педагогические мероприятия проводят в амбулаторно-поликлинических условиях и детских специализированных учреждениях, где полной изоляции ребенка от сверстников не происходит. Лечение носит длительный характер. Срок коррекционных мероприятий — от 1 до 3 лет и более.

Логопедическое воздействие направлено на развитие фонематического восприятия, понимание воспринимаемых на слух речевых стимулов, сознательное использование средств языка и способов речепроизводства. Пробный диагностический курс носит строго индивидуальный характер, рассчитан на 10–20 занятий. Последующие курсы занятий проводят по схеме курсов для детей с ОНР. В общей сложности дети с сенсорной алалией получают от 135 до 270 занятий. По показаниям курс может быть продлен. Допустимы индивидуальная, групповая форма занятий или их сочетание.

Логоритмика включает 20–45 занятий на курс. Для купирования сопутствующих эмоциональных и поведенческих расстройств рекомендованы занятия с психологом. Для нахождения оптимальных форм взаимоотношений родителей с ребенком показана семейная психотерапия. Фармакотерапия и дополнительные лечебные мероприятия — *см. F80.1*.

Прогноз

Наличие расстройства рецептивной речи затрудняет обучение ребенка и приобретение приспособительных навыков в повседневной жизни, основанных на понимании речевого общения. Прогноз благоприятен лишь в легких случаях расстройства.

Приобретенная афазия с эпилепсией (синдром Ландау–Клефнера)

Это расстройство, при котором наблюдается регресс речевых навыков после периода нормального речевого развития на фоне эпилептических изменений ЭЭГ и эпилептических припадков.

Код по МКБ-10 — F80.3.

Эпидемиология

Частота расстройства не установлена, профилактические меры не разработаны.

Этиология и патогенез

Этиология и патогенез неизвестны. Клинические данные предполагают возможность энцефалитического процесса. У 12% детей с синдромом Ландау–Клефнера в семейном анамнезе выявляют случаи эпилепсии. Биопсия мозга и серологические исследования дают неоднозначные результаты и не позволяют подтвердить наличие специфической энцефалопатии.

Клинические признаки и симптомы

Начало заболевания всегда сопровождается пароксизмальной патологией на ЭЭГ, а в большинстве случаев (до 70%) и эпилептическими припадками. Типично начало в возрасте 3–7 лет. Примерно в четверти случаев речевые навыки утрачиваются постепенно, на протяжении месяцев, но чаще их потеря происходит резко, в течение нескольких дней или недель. Часто наблюдается полная утрата речи. Операциональная сторона мышления остается сохранной. У половины детей выявляются расстройства поведения, преимущественно по типу гиперкинетического синдрома. С возрастом эпилептические приступы исчезают, к 15–16 годам у всех больных отмечается некоторое улучшение речи.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагностический алгоритм (по МКБ-10)

- Значительная потеря экспрессивной и рецептивной речи на протяжении периода времени, не превышающего 6 мес.
- Предшествующее нормальное развитие речи.
- Пароксизмальные аномалии ЭЭГ, относящиеся к одной или обеим височным долям, обнаруживаемые за 2 года до и в течение 2 лет после инициальной потери речи.
- Слух в пределах нормы.
- Сохранение уровня невербальной интеллектуальности в пределах нормы.
- Отсутствие какого-либо диагностируемого неврологического состояния, если не принимать в расчет аномалий ЭЭГ и эпилептических припадков (если они есть).
- Отсутствие критериев общего расстройства развития.

Дифференциальная диагностика

Дифференциация от специфического расстройства рецептивной речи базируется на констатации периода нормального речевого развития до манифестации заболевания, наличии пароксизмальных аномалий ЭЭГ, относящихся к одной или обеим височным долям, появляющихся за 2 года до инициальной потери речи.

Поскольку большинство детей попадают под наблюдение психиатров в связи с гиперкинетическим синдромом, после окончания припадков возникает необходимость

в дифференциальной диагностике с гиперкинетическими расстройствами основывается на анамнестических данных (особенности начала заболевания, динамики, исходов), а также данных клинического и инструментального исследования больных (выраженность расстройств рецептивной речи у детей с синдромом Ландау–Клеффнера, наличие пароксизмальных аномалий ЭЭГ).

Клинические рекомендации

В начале заболевания возможен положительный эффект от приема глюкокортикоидов. В течение всего заболевания рекомендован прием антиконвульсантов. Препарат первого выбора — карбамазепин в терапевтически активных дозах, второго выбора — ламотриджин. Речевая терапия и семейная психотерапия рекомендованы на протяжении всего периода болезни.

Прогноз

Восстановление речи зависит от возраста манифестации, времени начала противоэпилептической терапии и логопедических занятий. У 2/3 детей сохраняется более или менее серьезный дефект рецептивной речи.

Другие расстройства развития речи и языка

Код по МКБ-10 — F80.8.

В данный раздел включены:

- задержки речевого развития, обусловленные социальной депривацией;
- шепелявая речь (сигматизм — нарушение произношения шипящих и свистящих звуков).

Специфические расстройства развития школьных навыков

Это группа расстройств, изначально проявляющаяся специфическими значительными нарушениями в освоении [illegible] навыков при наличии адекватных условий для обучения. Расстройства [illegible] следствием снижения общего интеллектуального уровня, наличия [illegible] неврологических заболеваний или снижения остроты зрения и слуха.

Код по МКБ-10 — F81

Эпидемиология

Точных данных о распространенности нет, поскольку не существует четких критериев отграничения от крайних вариантов нормы.

Для данной группы расстройств характерно, что нормальное приобретение навыков нарушено с ранних стадий развития. Как правило, в дошкольном возрасте имеют место различной степени выраженности речевые расстройства. Следовательно, профилактикой специфических расстройств развития школьных навыков служит ранняя диагностика нарушений развития речи с проведением адекватных коррекционно-педагогических и медико-психологических мероприятий.

Классификация

Специфические расстройства развития школьных навыков — сборная группа расстройств, включающая:

- специфические расстройства чтения;
- специфические расстройства спеллингования;
- специфические расстройства арифметических навыков;
- смешанное расстройство школьных навыков.

Этиология и патогенез

Существует предположение о ведущей роли биологических факторов (генетической детерминанты, факторов экзогенно-органической природы), которые находятся во взаимодействии с небиологическими факторами (наличие благоприят-

ной возможности для обучения и качество обучения).

Дифференциальная диагностика

В пределах любых образовательных программ и в каждой возрастной группе существует разброс в школьных достижениях, определяемый комплексом индивидуальных биологических особенностей ребенка, семейно-бытовыми и другими средовыми факторами. Именно поэтому для диагностики любого из специфических расстройств развития школьных навыков существуют определенные требования:

- степень нарушения какого-либо из навыков должна быть клинически значимой;
- нарушение должно быть специфическим, т.е. его нельзя объяснить общим снижением интеллектуального уровня, некорригированным зрительным или слуховым расстройством;
- нарушения должны наблюдаться с первых лет обучения и прослеживаться в динамике с соответствующим возрасту характером проявлений (задержка речевого развития в дошкольном возрасте, специфическое нарушение навыков чтения в раннем школьном возрасте при уменьшении проявлений недоразвития разговорной речи, значительное расстройство орфографии в подростковом возрасте при уменьшении выраженности дислексии).

Клинические рекомендации

Показан специальный комплекс логопедических и нейропсихологических корригирующих занятий.

Дополнительные лечебные мероприятия включают физиотерапию, лечебную физкультуру, массаж; используют психотерапию, психологическую коррекцию сопутствующих нарушений.

Фармакотерапия включает прежде всего препараты нейрометаболического действия (пирацетам, гопантеновая кислота, пиритинол, аминокислоты и аминокислотные комплексы, пептидные препараты и органические комплексы), корректоры нарушений мозгового кровообращения, витамины, способствующие снятию церебральной астении, увеличению количественных и качественных показателей памяти и внимания. Препараты назначают в возрастных дозах; длительность курсов лечения и интервалов между ними зависит от выраженности перечисленной симптоматики.

В зависимости от сопутствующей психоневрологической и психопатологической симптоматики назначают мягкие седативные препараты, антидепрессанты (алгоритмы медикаментозного лечения представлены при описании соответствующих сопутствующих расстройств в разделах, посвященных гиперкинетическим расстройствам, поведенческим и эмоциональным расстройствам в детском и подростковом возрасте).

Специфическое расстройство чтения

Синонимы: дислексия.

Дислексия — специфическое расстройство чтения, которое проявляется в многочисленных ошибках (замены, пропуски букв, несоблюдение их последовательности) в сочетании с низким темпом чтения и не может быть объяснено уровнем интеллекта, проблемами остроты зрения или неадекватностью обучения в школе.

Код по МКБ-10 — F81.0.

Эпидемиология

Точных данных о распространенности нет, поскольку не существует четких критериев отграничения от крайних вариантов нормы.

Классификация

Выделяют следующие виды дислексий.

- **Оптические дислексии**, проявляющиеся в трудностях усвоения отдельных букв, близких по написанию, неспособности одномоментного охвата слова.

- **Моторные дислексии** характеризуются затруднениями при произношении слов, фраз и их отдельных элементов, а также в навыке артикуляции.
- **Фонематические литеральные дислексии** выражаются в нарушении понимания прочитанного на фонематическом и лексическом уровнях, в пропусках, искажениях звуков и согласных звуков, замене мягких и твердых, звонких-глухих, свистящих-шипящих согласных). Часто прослеживается связь между нарушением функций фонематического восприятия и моторного воспроизведения.
- **Фонематические вербальные дислексии** проявляются в пропусках, заменах, искажениях слов, запинках на сложных по звуковой структуре словах. На уровне фразы вербальные дислексии проявляются перестановкой слов, трудностями осмысления и неспособностью обобщить прочитанное. Фонематические вербальные дислексии, как правило, сочетаются с фонематическими литеральными дислексиями.

Этиология и патогенез

Высказывается предположение о ведущей роли биологических факторов (в том числе наследственной предрасположенности, о чем свидетельствует высокая конкордантность расстройства у однояйцовых близнецов) и тканевых повреждений мозговых структур с нарушением формирования межанализаторных связей (слуховых, зрительных, кинестетических). Взаимодействие с небиологическими факторами, такими как отсутствие благоприятных условий для получения образования, низкий социальный уровень семьи и безнадзорность, усугубляет проявления дислексии.

Клинические признаки и симптомы

Для дислексии характерны специфические расстройства чтения, проявляющиеся как в низком темпе чтения, так и в многочисленных ошибках стойкого характера, таких как:

- пропуски, замены, искажения или дополнения слов или частей слов;
- перестановка слов в предложении или букв в словах;
- длительные запинки или потеря места в тексте и неточности в выражениях.

Как правило, имеет место недостаточность в понимании прочитанного, когда дети не могут вспомнить отдельные факты, сделать заключение или выводы из прочитанного.

Специфическим нарушениям навыков чтения обычно предшествуют расстройства развития речи. Типичны в школьном возрасте сопутствующие эмоциональные и поведенческие расстройства.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагностический алгоритм (по МКБ-10)

- Наличие любого из перечисленных ниже признаков.
  - — Показатель правильности чтения и/или понимания прочитанного, который на две стандартные ошибки ниже уровня, ожидаемого для возраста и общего интеллектуального развития ребенка (при этом навыки чтения и коэффициент умственного развития определяют по индивидуально назначаемому тесту, стандартизированно учитывающему культуральные условия и систему образования).
  - — Анамнестические указания на серьезные затруднения в чтении или тестовых показателях, отвечающие предыдущему критерию, в более раннем возрасте совместно с показателем спеллингового теста, который по меньшей мере на две стандартные ошибки ниже уровня, ожидаемого для хронологического возраста ребенка, и соответствующего его коэффициенту интеллектуальности.
- Нарушения, описанные в первом критерии, существенным образом препятствуют обучению или деятельности

в повседневной жизни, где требуются навыки чтения.

- Расстройство не является прямым следствием дефекта зрения или слуха или неврологического заболевания.
- Школьный опыт (за исключением чтения) соответствует среднему ожидаемому уровню.

Дифференциальная диагностика

В процессе диагностических мероприятий необходимо исключить вторичные нарушения чтения, обусловленные умственной отсталостью, снижением остроты слуха и зрения, социальной депривацией и педагогической запущенностью. Также требуется дифференциальная диагностика с трудностями чтения, вызванными языковыми (межнациональными) факторами.

В связи с этим необходимы следующие обследования: консультация логопеда, невролога, нейропсихолога, психолога, психиатра и инструментальные исследования (ЭЭГ, эхоэнцефалография, реоэнцефалография) в случаях, требующих дифференциальной диагностики с вялотекущими неврологическими заболеваниями. Дополнительно назначают консультации сурдолога и генетика.

Клинические рекомендации

Основное значение в формировании чтения имеет проведение специального комплекса логопедических занятий в индивидуальной и групповой форме. Продолжительность курса коррекционных мероприятий зависит от тяжести дислексии и может достигать 180 занятий и более. С целью активации деятельности мозговых структур проводят терапию с использованием различных нейрометаболических стимуляторов (производные и аналоги ГАМК, цереброваскулярные средства, полипептиды, органические композиты и др.). При наличии сопутствующих эмоциональных и поведенческих расстройств присоединяют седативные и антидепрессивные препараты. В качестве дополнительных лечебных мероприятий назначают физиотерапию, лечебную физкультуру, массаж.

Прогноз

В процессе лечебно-коррекционных мероприятий происходит улучшение навыков чтения.

Специфическое расстройство спеллингования

Синонимы: дисграфия.

Это специфическое значительное расстройство письменной речи, проявляющееся в многочисленных ошибках стойкого характера в сочетании с низким темпом письма.

Код по МКБ-10 — F81.1.

Эпидемиология, этиология и патогенез

Эпидемиология, профилактика, этиология и патогенез — *см. F81.*

Клинические признаки и симптомы

Выделяют следующие виды дисграфий.

- **Оптические дисграфии**, проявляющиеся в трудностях написания букв и их отдельных элементов, близких или зеркальных по начертанию, а также в неспособности объединить данные буквы в слог, а слог — в слово.
- **Фонематические литеральные дисграфии**, характеризуемые пропусками, искажениями, заменами букв (гласных и согласных, мягких-твердых, звонких-глухих, свистящих-шипящих). Отмечаются трудности звукового анализа слова. Прослеживается взаимосвязь между нарушениями функций фонематическо-

- **Фонематические** и **вербальные** дистрафии [illegible] в [illegible] звуках, [illegible] фраз — в частности [illegible] с существительными, [illegible] в пропуске и перестановке слов в фразе, [illegible] с пересказывания и повторного [illegible] слов (дисграфия [illegible])
- **Орфографические дисграфии** проявляются в способности запомнить, логически упорядочить и проконтролировать [illegible] правила [illegible] орфографии. Орфографическую дисграфию в последние годы специалисты выделяют в самостоятельную подгруппу, обусловленную ее появление также и недостаточной способностью детей усвоить большой объем учебного материала.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагностический алгоритм (по МКБ-10)

- *Показатель по стандартизированному тесту спеллингования, как минимум, на две стандартные ошибки ниже уровня, предполагаемого для хронологического возраста и уровня интеллекта.*
- *Показатели правильности чтения и понимания прочитанного, а также показатели арифметических навыков находятся в пределах нормы.*
- *Отсутствуют анамнестические указания на существенные затруднения речи.*
- *Усвоение школьного материала в пределах ожидаемого среднего диапазона.*
- *Затруднения в спеллинговании отмечаются с ранних стадий обучения.*
- *Нарушение, описанное в первом критерии, существенно препятствует обучению или деятельности в повседневной жизни, когда требуются навыки спеллингования.*
- *Наиболее частый* **критерий исключения** — *коэффициент интеллектуальности по стандартизированному тесту ниже 70.*

Дифференциальная диагностика

Диагностика включает комплексное [illegible] логопедическое обследование с привлечением нейропсихологического тестирования. [illegible] следуют импрессивную и экспрессивную речь, гнозис, праксис, функции письма, счета, памяти, конструктивную пространственную деятельность, [illegible] интеллекта. Поскольку дисграфии сопутствуют различные психопатологические и психопатологические расстройства, необходимы консультации невролога и психиатра, инструментальные методы исследования (ЭЭГ, эхоэнцефалография, реоэнцефалография). Дополнительно назначают консультации сурдолога, [illegible] терапевта, генетика.

Клинические рекомендации

Показан комплекс коррекционных психолого-педагогических мероприятий, включающий занятия с логопедом (по схеме курсов для детей с общим недоразвитием речи) и нейропсихологом, направленных на устранение первичного дефекта — фонематического и общего недоразвития речи, возрастной несформированности высших психических функций. Продолжительность курса коррекционных мероприятий зависит от тяжести дисграфии и может достигать 180 занятий и более. С целью активизации деятельности мозговых структур проводят терапию с использованием различных нейрометаболических стимуляторов. При наличии сопутствующих эмоциональных и поведенческих расстройств присоединяют седативные средства и антидепрессанты. В качестве дополнительных лечебных мероприятий назначают физиотерапию, лечебную физкультуру, массаж. Фармакотерапия — *см. F80.*

Прогноз

В процессе лечебно-коррекционных мероприятий возможно уменьшение выраженности расстройств спеллингования.

Специфическое расстройство арифметических навыков

Синонимы: дискалькулия развития.

Дискалькулия — специфическое нарушение обучению счету, которое нельзя объяснить исключительно общим психическим недоразвития или неадекватным обучением.

Код по МКБ-10 — F81.2.

Эпидемиология

По некоторым данным, распространенность расстройства среди детей школьного возраста составляет около 6%.

Клинические признаки и симптомы

Симптомы дискалькулии развития выражаются в трудностях понимания разрядного строения числа и понятия числа, его внутреннего состава и связи чисел между собой, левого и правого компонентов числа, значения нуля; перечисления и выстраивания автоматизированных цифровых рядов; выполнения элементарных вычислительных действий (сложение, особенно с переходом через десяток, вычитание, деление, умножение); распознавания числовых знаков; соотнесения чисел в арифметические действия; заучивания таблицы умножения; решения задач, требующих понимания смысла и нескольких логических операций с удержанием в памяти определенных действий; зрительно-пространственного восприятия связи числа с вербализацией процесса счета; раскрытия математического содержания схем и картинок, подводящих к правильному ответу; выполнения усложненных логико-абстрактных действий, включаемых в алгебру, геометрию, тригонометрию и др.

Дискалькулия обусловлена несформированностью высших психических функций, участвующих в процессе овладения навыками счета (внимания, памяти, абстрактно-логического мышления, зрительно-пространственного и зрительно-воспринимающего гнозиса).

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагностический алгоритм (по МКБ-10)

- Показатель по стандартизированному арифметическому тесту, как минимум, на две стандартные ошибки ниже уровня, ожидаемого для хронологического возраста и интеллектуальности ребенка.
- Показатели правильности чтения и понимания прочитанного, а также спеллингования, находятся в пределах нормы.
- Отсутствуют анамнестические указания на существенные затруднения в чтении и спеллинговании.
- Усвоение школьного материала в пределах ожидаемого среднего диапазона.
- Затруднения в арифметике отмечаются с ранних стадий обучения.
- Описанное в первом критерии нарушение существенно препятствует обучению или деятельности в повседневной жизни, когда требуются арифметические навыки.
- Наиболее часто используемый **критерий исключения** — коэффициент интеллектуальности по стандартному индивидуально проводимому тесту ниже 70.

Дифференциальная диагностика

Комплекс диагностических мероприятий включает логопедическое обследование и нейропсихологическое тестирование (исследование импрессивной речи, экспрессивной речи, гнозиса, праксиса, функций чтения, письма, счета, памяти, конструктивно-пространственной деятельности, уровня интеллекта), а также консультации невролога и психиатра, проведение инструментальных исследований (ЭЭГ, эхоэнцефалография,

рентгенографии. По показаниям пациента консультирует сурдопедагог, психотерапевт.

Клинические рекомендации

Используют специальный комплекс педагогических, в том числе логопедических, занятий и медикаментозной терапии, направленный на устранение нарушений высших корковых функций и зрительно-пространственного гнозиса.

В зависимости от степени тяжести дискалькулии рекомендовано до 270 занятий и более (при высокой степени тяжести) в индивидуальной и групповой форме. Фармакотерапия — *см. F81.*

Прогноз

При проведении повторных курсов лечебно-педагогических коррекционных мероприятий и адекватной фармакотерапии отмечается определенное улучшение усвоения навыков счетных операций, повышение возможностей самоконтроля, снятие невротических нарушений.

Смешанное расстройство школьных навыков

Это сочетанное специфическое расстройство, характеризуемое значительной недостаточностью навыков чтения, письма, счета. Расстройство не может быть объяснено интеллектуальным снижением или неадекватным обучением в школе.

Код по МКБ-10 — F81.3.

Клинические признаки и симптомы

Клиническая картина мозаична, а школьная неуспеваемость носит более тяжелый характер, чем при изолированных специфических расстройствах развития школьных навыков.

Дифференциальная диагностика

Данную рубрику МКБ-10 следует использовать для расстройств, отвечающих критериям F81.2 и F81.0 (см. F81).

Клинические рекомендации

См. разделы, посвященные рубрикам F81.0, F81.1, F81.2

Прогноз

При проведении повторных курсов лечебно-педагогических коррекционных мероприятий отмечается определенное улучшение усвоения школьных навыков.

Специфическое расстройство развития двигательных функций

Синонимы: диспраксия развития.

Это расстройство, основной признак которого заключается в нарушении развития двигательной координации. Расстройство нельзя объяснить умственной отсталостью или какими-либо специфическими врожденными или приобретенными неврологическими нарушениями.

Код по МКБ-10 — F82.

Эпидемиология

Распространенность составляет около 6% среди детей в возрасте от 5 до 11 лет. Преобладают мальчики.

Профилактика — *см. F81.*

Этиология и патогенез

Возможные этиологические факторы разделяют на две группы — факторы развития и факторы изменения мозговых структур. Гипотеза развития предполагает, что расстройство обусловлено

нарушением связи между корковыми и исполнительными двигательными системами, а также разной степенью их созревания. Согласно органической теории, минимальные мозговые повреждения мозга создают предрасположенность к развитию расстройств двигательных функций.

Клинические признаки и симптомы

Характерны нарушения динамического и кинестетического праксиса. В раннем детстве моторная неловкость проявляется во всех сферах деятельности, требующей координации. Походка неустойчивая, дети часто спотыкаются и ударяются о препятствия, медленнее обучаются бегать, у них поздно формируются связанные с моторикой навыки самообслуживания (застегивание пуговиц, завязывание шнурков и др.). Несформированность рисуночно-графических навыков часто становится проблемой в период начального обучения: плохой почерк, несоблюдение строки, замедленный темп работы. Степень расстройства варьирует от нарушений тонкой моторики до грубой двигательной дискоординации. В старшем возрасте часто отмечаются вторичные расстройства (заниженная самооценка, эмоциональные и поведенческие нарушения).

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагностический алгоритм (по МКБ-10)

- Показатель по стандартизированному тесту на моторную координацию по меньшей мере на два стандартных отклонения ниже уровня, ожидаемого для хронологического возраста ребенка.
- Описанное в первом критерии нарушение существенно препятствует обучению и деятельности в повседневной жизни.
- Наиболее частый критерий исключения — коэффициент интеллектуальности по индивидуально проводимому стандартизированному тесту ниже 70

Клинические рекомендации

Проводят комплекс нейропсихологических методов коррекции моторной дисфункции и модифицированных методик перцептивного моторного обучения. У детей дошкольного возраста используют метод Монтессори, способствующий развитию моторных навыков. Вторичные эмоциональные и поведенческие расстройства требуют проведения психотерапевтического и адекватного медикаментозного лечения (*см. F81*).

Прогноз

При отчетливой тенденции к компенсации расстройств двигательных функций в целом двигательная неловкость сохраняется в подростковом возрасте и в течение всей взрослой жизни.

Смешанные специфические расстройства развития

Это группа расстройств, характеризуемая наличием у одного лица специфических расстройств развития речи, школьных навыков, двигательных функций без значительного преобладания одного из дефектов, необходимого для постановки первичного диагноза. Общий признак для этой категории расстройств — их сочетание с некоторой степенью нарушения когнитивных функций. Эта плохо определяемая и недостаточно концептуализированная в МКБ-10 диагностическая рубрика по клиническим описаниям приближается к широко использовавшейся и продолжающей использоваться в отечественной психиатрии диагностической категории «задержка психического развития» с выделением ее дизонтогенетических и энцефалопатических форм.

Код по МКБ-10 — F83.

Эпидемиология

Наиболее часто отечественные психиатры приводят следующие данные по распространенности этого расстройства 4,6–5,8% детей с диагнозом «задержка психического развития» среди учащихся начальных классов.

Этиология и патогенез

В генезе указанных расстройств ведущая роль отводится биологическим факторам, в том числе наследственной предрасположенности и негрубым тканевым повреждениям мозговых структур в результате экзогенно-органических воздействий с последующим нарушением формирования межанализаторных связей. Социальные факторы, такие как дефицит информации, связанный с низким образовательным уровнем семьи и безнадзорностью, усугубляют проявления смешанного расстройства развития. Патогенез изучен недостаточно. Предполагается, что в одних случаях преобладает механизм задержки созревания и функциональной незрелости соответствующих мозговых структур, в других — механизм выпадения структурных и функциональных элементов, обеспечивающих более высокий уровень интеллектуального развития.

Клинические признаки и симптомы

Клиническая картина носит выраженно полиморфный характер, включая в различных сочетаниях расстройства, изложенные в разделах F80, F81, F82.

Клинические рекомендации

См. разделы F80, F81, F82.

Прогноз

При отчетливой тенденции к уменьшению выраженности расстройств с возрастом более низкий уровень когнитивной продуктивности сохраняется в подростковом возрасте и в течение всей взрослой жизни.

Гиперкинетические расстройства у детей и подростков

Гиперкинетические расстройства — группа расстройств, объединенных по феноменологическому принципу на основании слабо модулированного поведения с не соответствующими возрасту гиперактивностью, дефицитом внимания, импульсивностью и отсутствием устойчивой мотивации к деятельности, требующей волевых усилий (код по МКБ-10 — F90)

Эпидемиология

Эпидемиологические исследования, проведенные в разных странах, в том числе в Российской Федерации, демонстрируют большой разброс показателей в популяции: Италия — от 3 до 10%, Китай — от 1 до 13%, США — от 4 до 20%, Великобритания — от 1 до 3%. Шведские и североамериканские исследователи указывают на то, что частота случаев синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) находится между 4 и 9%, в России — между 7 и 16%.

Все исследователи отмечают преобладание в популяции мальчиков с гиперкинетическими расстройствами по сравнению с девочками (среднее соотношении — 3:1). При этом отмечено, что для пациентов мужского пола характерны большая распространенность агрессии и большая частота антисоциального поведения. Пациенты женского пола чаще демонстрируют нарушения в аффективной сфере.

Приведенные данные, с одной стороны, могут свидетельствовать о реально существующих локальных причинах, приводящих к росту распространенности СДВГ в населении конкретного региона. С другой стороны, диагностические критерии СДВГ различаются в зависимости от классификации психических и поведенческих расстройств, принятой в стране, а оценка результатов зависит от методологии проведенного исследования, однородности или неоднородности исследуемых групп детского населения (возраст, социально-экономическое положение).

Классификация

Гиперкинетические расстройства в отечественной литературе довольно часто отождествляют или подменяют диагностической категорией, принятой в DSM-IV-TR (Diagnostic and Statistical Manual

of mental disorders — Руководство по классификации и статистике психических расстройств [illegible] defici[illegible] hyperactivity [illegible] нарушенной как синдр[illegible] внимания с гиперактивностью [illegible]

Как в МКБ-10 (гиперкинетические расстройства), так и в DSM-IV-TR (СДВГ) диагноз ставят на [illegible] ных критериев, кот[illegible] ный характер лиш[illegible] дартных поведен[illegible] встречаемых в определе[illegible] и приводящих к наруше[illegible] ной адаптации. В [illegible] принято считать, что расстро[illegible] характеризуется триадой симптомов — нарушением внимания, гиперактивн[illegible] и импульсивностью, — которые по[illegible] в основу ниже представленной клинической дифференциации.

Выделяют:

- расстройство с преобладанием симптомов гиперактивности и импульсивности;
- расстройство с преобладанием симптомов невнимательности;
- расстройство с одинаковой представленностью симптомов гиперактивности, импульсивности, невнимательности.

При этом в существующей литературе не учтена четвертая составляющая расстройства — мотивационно-волевая, характеризуемая неустойчивостью мотивации к деятельности, требующей волевых усилий. Учет мотивационно-волевого компонента в качестве диагностического критерия делает гиперкинетическое расстройство (СДВГ) более определенным, сужая рамки за счет других гиперкинетических расстройств, представленных в МКБ-10 в рубрике F90.8, и облегчает проведение дифференциальной диагностики с психическими и неврологическими заболеваниями, которые могут проявляться симптомами гиперкинетических расстройств.

Общие критерии диагностики расстройств по МКБ-10 и DSM-IV-TR

- раннее начало (до 6 лет);
- длительность не менее 6 мес;
- нарушение внимания и гиперактивность должны наблюдаться более чем в одной ситуации.

- [illegible]
- [illegible] необходимо [illegible] симптомов невнимательности [illegible]
- наличие выраженных расстройств [illegible] времени исключает диагноз СДВГ;
- для гиперкинетических расстройств [illegible] симптомы нарушения поведения [illegible] нат критериям используемым для [illegible] ных для [illegible] диагнозов, но их [illegible] чие или отсутствие оставляет [illegible] основу для подразделения гиперкинетических расстройств [illegible] рушение активности и внимания [illegible] гиперкинетическое расстройство поведения (F90.1).

Таким образом, одну из рубрик гиперкинетического расстройства, нарушение активности и внимания (F90.0), можно рассматривать в качестве наиболее близкого по своим клиническим проявлениям к критериям диагностики к синдрому дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ).

Клиническая классификация (МКБ-10)

- **Нарушение активности внимания** (F90.0) диагностируют в том случае, когда есть общие критерии гиперкинетического расстройства (F90), но нет критериев F91 (расстройство поведения).
- **Гиперкинетическое расстройство поведения** (F90.1) диагностируют, когда существуют полные критерии и для гиперкинетического расстройства [illegible] и для расстройства поведения [illegible]

Вместе с тем, в МКБ-10 указывается на неопределенность в отнесении выделенных рубрик, поскольку часто речь идет о смешанных расстройствах.

Клинико-патогенетическая классификация включает следующие формы:

- энцефалопатические формы гиперкинетических расстройств (СДВГ);

- **дизонтогенетические формы** гиперкинетических расстройств (СДВГ) как возрастной эквивалент формирующихся психопатий;
- **смешанные формы** гиперкинетических расстройств (СДВГ).

Этиология и патогенез

Этиология гиперкинетических расстройств до конца не установлена. Выделяют 3 группы факторов, которые могут служить причинами развития синдрома:
- медико-биологические (церебрально-органические);
- генетические;
- психосоциальные.

Самостоятельное значение психосоциальных факторов ставится под сомнение; чаще всего они усиливают проявления синдрома генетического, церебрально-органического или смешанного генеза.

Результаты биохимических исследований показали, что в патогенезе гиперкинетических расстройств важную роль играют основные нейромедиаторные системы головного мозга — дофаминергические, норадренергические и серотонинергические. При этом было установлено наличие принципиальных различий в обмене моноаминов при данной патологии. Неоднозначность биохимических показателей при данной патологии объясняется патогенетической гетерогенностью синдрома.

Предполагается, что дисфункция перечисленных выше нейромедиаторных систем мозга обусловлена несколькими генами (рецепторов, транспортеров-переносчиков и генов, принимающих участие в процессах обмена нейромедиаторов). При этом все исследователи сходятся во мнении, что не существует единого гена гиперкинетических расстройств, и гиперкинетические расстройства — полигенные заболевания, в развитии и манифестации которых задействованы множественные гены.

По данным большинства исследователей, у детей с этим расстройством отмечается ряд особенностей строения и функционирования структур мозга. Преимущественно это касается изменений со стороны префронтально-стриато-таламо-кортикальных структур.

Разнообразие патогенных факторов и неспецифичность гиперкинетических расстройств как признака затрудняют оценку причинно-следственных связей в их происхождении. В большинстве случаев внешнесредовые и эндогенные (наследственные) факторы выступают в сложном взаимодействии и единстве. Все это указывает на то, что гиперкинетические расстройства, в том числе и СДВГ, — заболевания многофакторные.

Таким образом, говоря о патогенезе гиперкинетических расстройств, следует иметь в виду как общие для всех патогенетические звенья, приводящие к сходным клиническим проявлениям синдрома, так и индивидуальные и групповые, определяющие психопатологическую, нейрофизиологическую и биохимическую гетерогенность.

Клинические признаки и симптомы

Гиперкинетические расстройства — расстройства развития с различными клиническими проявлениями в разных возрастных группах (среди детей дошкольного возраста, школьников, подростков).

Дети дошкольного возраста отличаются от сверстников высокой двигательной активностью, импульсивностью, выраженным нарушением внимания.

Ребенок постоянно находится в движении. Им руководит ненасытная любознательность в сочетании с бесстрашием, в связи с чем он часто подвергает опасности себя и других. Ребенок постоянно куда-то лезет, карабкается, залезает в неположенные места, прыгает, скачет, хватает без разбора все, что привлекает его внимание. Может сорваться с места и бежать, не разбирая дороги и не замечая окружающих людей. Он просто не может сидеть на одном месте. Вынужденный это делать, крутится, вертится, совершает суетливые движения руками и ногами. Вместе с тем часть детей может определенное

время заниматься занятиями, совмещая их деятельностью или игрой.

Эти дети непослушны и трудноуправляемы. Требуется неоднократное повторение вербальной инструкции, чтобы добиться адекватной реакции. Часто кажется, что они не слышат. Дети совершенно не могут ждать: ребенок должен получить желаемое здесь и сейчас, и никакие доводы на него не действуют. В случае отказа топает ногами, кричит, падает на пол или совершает другие протестные действия.

Дети с гиперкинетическими расстройствами поведения еще более непослушны и неуправляемы. Часто они все делают наоборот, назло старшим и сверстникам, поэтому с трудом включаются в коллективную игру, совместную деятельность со взрослыми. В игре не придерживаются правил, делают что хотят. При этом болезненно реагируют на замечания, повышенный тон голоса, проявляют неадекватные вспышки гнева. Могут проявлять вербальную и физическую агрессию по отношению к родителям и прародителям, другим детям (щипать, пинать, бить кулачком).

У детей младшего школьного возраста сохраняются основные характеристики гиперкинетических расстройств детей дошкольного возраста. По-прежнему непослушный и трудноуправляемый ребенок оказывается в условиях школьного обучения, предъявляющего трудноперенесимые для него дисциплинарные ограничения и требования к уровню внимания. На занятиях такой ребенок крутится, вертится, пристает к соученикам, балуется, разговаривает, смеется. Устав от сидения, может, несмотря на протесты учителя, ходить по классу, выходить в коридор. На переменах предпочитает подвижные игры, во время которых неадекватно шумен (кричит, топает ногами, хлопает в ладоши).

У детей с гиперкинетическими расстройствами поведения игры часто носят деструктивный агрессивный характер: разломать, разрушить, разбросать. Поведение отличается провокационным характером: дразнятся, паясничают, нарочито говорят обидные слова. Характерно жестокое обращение с домашними животными (специально наступают на лапы, [illegible] страх и мучение животного). Крик пугающего животного нередко вызывает радостный смех ребенка.

Невнимательность проявляется в неспособности ребенка сосредоточиться на деталях, что приводит к [illegible] ошибкам в письменных работах, в [illegible] ностях поддержания внимания на уроках и при самостоятельном выполнении домашних заданий. Ребенок фактически не способен придерживаться инструкции и выполнить до конца задание без направляющей помощи взрослых. Частая потеря своих вещей, отвлекаемость на посторонние раздражители и забывчивость в повседневной деятельности — также проявления дефицита внимания. Дети часто без злого умысла нарушают одни и те же правила, требования распорядка дня.

У детей с гиперкинетическими расстройствами поведения обнаруживаются сходные признаки нарушения внимания. Особенности данного контингента — грубость, неадекватные вспышки гнева с разрушительными тенденциями. При невозможности выполнить задание ребенок способен в ярости разорвать тетрадь, разбросать школьные принадлежности, с криком выбежать из класса во время урока.

Импульсивность проявляется в неспособности дожидаться своей очереди в различных групповых ситуациях, что приводит к выкрикам с места во время урока, затрудняет общение со сверстниками и служит причиной драк с другими детьми.

В младшем подростковом возрасте, претерпев определенную возрастную трансформацию, симптомы расстройств сохраняются у 50–80% детей.

Прежде всего снижается уровень гиперактивности. Нарушение внимания и импульсивность сохраняются. Дети по-прежнему не могут ждать, требовательны, любят спорить, способны концентрировать внимание только на вещах, представляющих интерес. Отвлекаемость и неспособность удерживать внимание на деталях приводят к ошибкам

при выполнении школьных заданий и других видов деятельности

В целом, они производят впечатление незрелости, несоответствия своему возрасту ребячливость, болтливость, неспособность самостоятельно выполнить до конца ни одного порученного дела, постоянная потребность в организующей помощи взрослых Им всегда не везет Они вечно опаздывают, что-нибудь забывают. Из-за склонности к экстремальным, сопряженным с опасностью формам поведения с ними все время что-нибудь случается. Непостоянство и необязательность приводят к низкому рейтингу среди одноклассников. У них, как правило, нет друзей, есть лишь приятели, во многом похожие на них, с которыми они проводят время в бесцельных прогулках, часто сопровождаемых приемом алкогольных напитков, употреблением токсикоманических средств. От скуки на фоне алкогольного опьянения нередко бездумно совершают противоправные действия.

По мере дальнейшего взросления детей с гиперкинетическими расстройствами наблюдается эволюция клинической картины, которая может не соответствовать обязательным диагностическим критериям СДВГ для детей. Гиперактивность сменяется чувством внутреннего беспокойства, суетливостью, небрежностью при выполнении заданий. На первый план выступают нарушения управляющих функций, слабость самоконтроля поведения, неспособность к длительному волевому усилию для целенаправленной деятельности и получения отсроченного вознаграждения. Поскольку процесс обучения требует большого эмоционального напряжения, подростки учатся «неровно», откладывают важные дела «на потом», все делают в последний момент.

Характерно формирование вторичных коморбидных нарушений в виде тревожных и депрессивных расстройств, девиантного поведения, химических и нехимических видов аддикции.

В случаях, когда дети с СДВГ, став взрослыми, сохраняют в той или иной степени когнитивные и поведенческие нарушения, они подпадают под критерии диагностических рубрик МКБ-10 у взрослых.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Психиатрическое исследование состоит из объективного анамнеза, полученного в результате расспроса родителей и знающих характер пациента и его поведение в повседневной жизни, анализа медицинской документации, субъективного анамнеза (если получение сведений возможно в силу когнитивных способностей ребенка или подростка), психопатологической оценки состояния пациента с использованием специально разработанных оценочных шкал, предназначенных для балльной оценки гиперкинетических расстройств.

По показаниям проводят физикальное, инструментальные и функциональные исследования, привлекают врачей-консультантов других специальностей (невролога, терапевта, окулиста и др.)

Экспериментально-психологическое (патопсихологическое) исследование состоит из разнообразных методик, выбор которых зависит от задач исследования и вопросов, поставленных перед психологом и врачом. Показана консультация нейропсихолога с определением нейропсихологического статуса При наличии осложняющих расстройств в виде специфических нарушений развития речи и школьных навыков показана консультация логопеда, дефектолога

Психиатрическое исследование. Психическое состояние пациента изучают в процессе расспроса и сбора анамнеза, в результате наблюдения за испытуемым во время пребывания его на приеме у врача, при стационарном обследовании и лечении в отделении.

Во время беседы с испытуемым определяют:

- сформированность пространственно-временных представлений — степень ориентировки в окружающей обстановке, во времени,
- уровень речевого развития, в том числе способность поддерживать речевой контакт с врачом, давать связные и последовательные анамнестические све

- [illegible] мать [illegible] грам-
- [illegible]
- особенности [illegible]
моторики;
- сформированность мыслительных опе-
раций (анализ, синтез, установление
причинно-следственных связей);
- уровень знаний об окружающем мире
степень ориентации в вопросах обще-
жития, окружения пациента социу-
ма;
- индивидуальное социальное поведение
- особенности мотивационно-потребност-
ной сферы;
- особенности памяти, внимания, работо-
способности;
- особенности эмоциональных проявле-
ний;
- соответствие сформированности школь-
ных навыков и знаний полученному об-
разованию (у детей школьного возраста,
скрининговая оценка);
- сопутствующие психические и психо-
неврологические расстройства, суще-
ствующие на момент обследования.

Клиническое исследование завершает-
ся систематизацией выявленных феноме-
нов, их психопатологической квалифика-
цией для целостного анализа, соотнесения
с принятыми критериями синдромологи-
ческой и нозологической диагностики.

Нейропсихологическое исследование направлено на выявление отклонений высших психических функций с анализом сформированности так называемых регуляторных функций (программирования, регуляции и контроля), которые страдают у гиперактивных детей и подростков в первую очередь. В настоящее время получены данные, свидетельствующие о том, что дети с СДВГ с различными типами незрелости регуляторных систем существенно отличаются друг от друга по показателям произвольной регуляции деятельности. Это позволяет провести оценку когнитивной деятельности ребенка и разработать индивидуальную программу коррекции.

Экспериментально-психологическое исследование должно быть ориентировано на исследование следующих характеристик.

- Познавательн[illegible]
-а, в том числе
  - уровень интелле[illegible]
    тия;
  - характеристика [illegible]
    лектуальной деяте[illegible]
    лением наиболее и[illegible]
    мированных ее функци[illegible]
    образований;
  - характеристика общих предпосылок
    продуктивности интеллектуа-
    тельности [illegible]
    способности, внимания, памяти
- Исследование эмоционально-вол[illegible]
  сферы и индивидуально-психологи[illegible]
  ских особенностей ребенка
- Дифференциальная диагностика с за-
  болеваниями, проявляющимися симпто-
  мами гиперкинетических расстройств

Инструментальные методы исследования направлены на возможное установление патогенетических механизмов гиперкинетических расстройств и осложняющих (коморбидных) психопатологических и психоневрологических синдромов, а также верификацию характера органического поражения ЦНС при энцефалопатическом варианте расстройства, проведение дифференциальной диагностики с психическими и неврологическими заболеваниями, сопровождаемыми гиперкинетическим синдромом.

- **Электроэнцефалография** помогает определить уровень зрелости и функциональной активности мозга, констатировать снижение порога судорожной готовности или наличие эпилептической активности, а также регистрировать косвенные признаки органического поражения головного мозга.
- **Реоэнцефалография** отражает состояние сосудистой системы мозга (за счет каротидного и вертебрального бассейнов кровоснабжения).
- **Эхоэнцефалография** позволяет выявить наличие внутренней гидроцефалии, при которой наблюдается увеличение размеров боковых и третьего желудочков мозга, появление высокоамплитудных сигналов.
- **Компьютерная и магнитно-резонансная томография** показаны при подо-

[illegible] и на наличие [illegible]
[illegible]ских внутричерепн[illegible]
в том числе дегенератив[illegible]

Дифференциальная

Когнитивные и поведен[illegible]
[illegible], напоминающие ги[illegible]
довольно часто встреча[illegible]
[illegible] на инициальном эта[illegible]
[illegible]офрении у детей. Ди[illegible]
[illegible]гностика базируетс[illegible]
[illegible]структуры психопато[illegible]
[illegible]матики с наличие[illegible]
для шизофрении когн[illegible]
[illegible]ально-волевых расстр[illegible]
[illegible]ных симптомов.

Гиперкинетические [illegible]
[illegible]то наблюдаются пр[illegible]
[illegible]мах аутизма, умств[illegible]
при ряде наследствен[illegible]
[illegible]ких как Жиль де ла [illegible]
Сент–Мейджениc, Б[illegible]
Мартина–Белла.

Дифференциальна[illegible]
[illegible]ским аутизмом осно[illegible]
критериях.

- Качественные нар[illegible]
  го взаимодействи[illegible]
  эмоциональных п[illegible]
  [illegible]циента, неадекват[illegible]
  [illegible]ных и эмоционал[illegible]
  как зрительный [illegible]
  контакт, проявл[illegible]
  [illegible]статочное исполь[illegible]
  сигналов.
- Качественные ко[illegible]
  [illegible]шения в форме о[illegible]
  использования р[illegible]
  изменение мело[illegible]
  или остановка в[illegible]
  [illegible]вые стереотипи[illegible]
  [illegible]ствующих возра[illegible]
  [illegible]ционных игр.
- Специфическое [illegible]
  [illegible]ное поведение;
  [illegible]женность рути[illegible]
  [illegible]невных занятия[illegible]
  навязчивая пр[illegible]
  [illegible]ческим нефунк[illegible]
  и ритуалам.

[illegible] наличие разнообразных органических внутричерепных изменений, в числе дегенеративного характера

Дифференциальная Диагностика

Когнитивные и поведенческие расстройства, напоминающие гиперкинетические, довольно часто встречаются в преморбидном, как инициальном этапе или в структуре шизофрении у детей. Дифференциальная диагностика базируется на особенностях [illegible] психопатологической симптоматики с наличием специфических [illegible] нарушений когнитивных, эмоционально-волевых расстройств, продуктивных симптомов.

Гиперкинетические нарушения наблюдаются при различных формах аутизма, умственной отсталости, [illegible] наследственных синдромов, таких как Жиль де ла Туретта, Уильямса, Смит–Мейдженис, Бекуитта–Видеманна, [illegible]–Белла.

Дифференциальная диагностика с детским аутизмом основана на следующих критериях.

- Качественные нарушения социального взаимодействия в виде отсутствия эмоциональных привязанностей у пациента, неадекватной оценки социальных и эмоциональных сигналов, таких как зрительный контакт, тактильный контакт, проявление чувств; недостаточное использование социальных сигналов.
- Качественные коммуникативные нарушения в форме отсутствия адекватного использования речи с целью общения, изменение мелодики речи, задержка или остановка в развитии речи, речевые стереотипии, отсутствие соответствующих возрасту ролевых и имитационных игр.
- Специфические интересы и стереотипное поведение; ригидность и приверженность рутинному порядку в повседневных занятиях, неприятие изменения, навязчивая привязанность к специфическим нефункциональным поступкам и ритуалам.

Дифференциальная диагностика с умственной отсталостью при наследственных синдромах базируется на наличии специфических для данных форм соматоневрологических и психопатологических симптомов

Гипердинамические нарушения наблюдаются и при некоторых формах эпилепсии (абсансные формы, часть локально обусловленных форм). Дифференциальную диагностику проводят на основании констатации эпилептиформных пароксизмов, особенностей эмоционально-волевых нарушений, типичных для эпилепсии или гиперкинетических расстройств.

Клинические рекомендации

Принципы терапии:

- этапность оказания помощи и индивидуализированный подход с учетом предполагаемой этиологии, всех звеньев патогенеза, клинических составляющих заболевания, наличия коморбидных расстройств;
- комплексное использование медикаментозных и немедикаментозных методов лечения в сочетании с поведенческой терапией, психотерапией, коррекционно-педагогическими, психосоциальными методами воздействия;
- мультимодальность лечения с участием в лечебно-реабилитационном процессе врачей, психологов, логопедов-дефектологов, педагогов, социальных работников.

Полиморфизм гиперкинетических расстройств с неоднородностью когнитивной и поведенческой симптоматики внутри синдрома диктует необходимость построения алгоритма лечения, исходя из всей полученной в результате обследования информации, позволяющей уточнить характер расстройства и подобрать наиболее адекватные случаю методы коррекции.

С определенной долей условности, поскольку речь идет о полиэтиологическом расстройстве, дифференциацию гиперкинетических расстройств проводят по клинико-патогенетическому принципу, который подводит определенную логическую

нову для построения алгоритмов лечения и реабилитации лиц с синдромом дефицита внимания и гиперактивностью Сухотина Н.К. и соавт., 2003).

Выделяют энцефалопатические формы, в генезе которых значительную роль играют ранние органические поражения ЦНС, дизонтогенетические формы с асинхронией развития (возрастной эквивалент формирующихся психопатий и акцентуаций характера) и смешанные варианты

Медикаментозная терапия

Лечение энцефалопатических и смешанных вариантов гиперкинетических расстройств без выраженных нарушений поведения начинают с назначения ноотропных препаратов в зависимости от индивидуальной чувствительности к отдельной группе или конкретному лекарственному средству. Наиболее часто назначают гопантеновую кислоту, которая эффективна при СДВГ без сопутствующих расстройств и при осложнении тикозными расстройствами, энурезом, энкопрезом. Сочетание гопантеновой кислоты с глицином повышает эффективность лечения и уменьшает вероятность развития гиперстимулирующего эффекта.

Наряду с производными гамма-аминомасляной кислоты (гопантеновая кислота, аминофенилмасляная кислота, никотиноил гамма-аминомасляная кислота) в практике лечения энцефалопатических и смешанных форм СДВГ используют ноотропные препараты других фармакологических групп: производные пирролидина (пирацетам), нейропептиды и их аналоги (церебролизин, полипептиды коры головного мозга скота, метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролин), многокомпонентные лекарственные средства (гексобендин + этамиван + этофиллин, депротеинизированный гемодиализат, гемодериват).

При энцефалопатической форме СДВГ поддерживающим декомпенсацию состояния пациента фактором может быть нарушение ликворо- и гемодинамики. Это служит показанием к назначению средств, понижающих внутричерепное давление, способствующих нормализации церебрального кровообращения (диуретики, препараты, улучшающие метаболизм, и циркуляцию крови в головном мозге).

Полипептидные ноотропы (полипептиды коры головного мозга скота, церебролизин) широко используют у больных с гиперкинетическими расстройствами. С их помощью в раннем возрасте удается способствовать стимуляции психического развития, а в более позднем возрасте — добиться улучшения памяти, внимания, ускорения процесса восприятия нового материала. В настоящее время наиболее часто назначают полипептиды коры головного мозга в виде в/м инъекций детям с массой тела до 20 кг по 5 мг/сут, а детям с массой тела свыше 20 кг — по 10 мг/сут.

По тем же показаниям можно использовать энерготропный препарат левокарнитин. Его достоинство заключается в возможности воздействия на психосоматические расстройства кардиологического и гастроэнтерологического характера.

Алгоритм лечения указанными препаратами представлен в разделе, посвященном умственной отсталости. При этом следует учитывать возможность возникновения гиперстимулирующего эффекта у детей со смешанным вариантом гиперкинетических расстройств, что требует уменьшения дозы или дополнительного назначения малых нейролептиков.

При лечении дизонтогенетических вариантов гиперкинетических расстройств назначение нейрометаболических препаратов, как правило, не дает отчетливых положительных результатов, часто возникает гиперстимулирующий эффект.

Препарат выбора при дизонтогенетическом и смешанном вариантах гиперкинетических расстройств — высокоселективный ингибитор пресинаптических переносчиков норадреналина ***атомоксетин***. Препарат эффективен при различных вариантах синдрома, в том числе с деструктивным поведением (гиперкинетическое расстройство поведения), тревожными расстройствами, тиками, энурезом.

Атомоксетин назначают детям от 6 лет, подросткам, взрослым.

Режим приема — 1 раз в сутки утром или вечером после еды.

- Для детей, подростков и взрослых с массой тела от 70 кг и выше начальная доза составляет 40 мг/сут, в дальнейшем дозу увеличивают через 3 дня до 60 мг/сут, еще через 3 дня — до 80 мг/сут (средняя терапевтическая доза). При недостаточности эффекта или уменьшении эффективности применяемой дозы в процессе лечения возможно постепенное повышение доз. Максимальная суточная доза для данного контингента составляет 120 мг/сут.
- Для детей и подростков с массой тела меньше 70 кг начальная доза составляет 0,5 мг/кг, через трое суток дозу увеличивают до 0,9 мг/кг, при недостаточной эффективности или снижении эффективности в процессе терапии дозу увеличивают до средней терапевтической — 1,2 мг/кг. Максимальная суточная доза для данного контингента — 1,8 мг/кг.

Наиболее частые побочные эффекты — нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: боли в животе (до 18%), тошнота, запоры, сухость во рту. В этих случаях рекомендовано запивать препарат обволакивающими средствами (кисели и др.), принимать его на ночь.

При назначении препарата детям и подросткам с явлениями внутричерепной гипертензии возможны головные боли, что требует проведения параллельной дегидратационной терапии.

Длительность лечения зависит от состояния пациента, но не должна быть меньше 3–5–8 мес. После «лекарственных каникул» или небольших перерывов возможно возобновление приема препарата.

Нейролептики применяют преимущественно при гиперкинетических расстройствах поведения. При наличии когнитивного дефицита прием нейролептических средств сочетается с ноотропными средствами.

Предпочтение отдают препаратам с мягким седативным действием. При гиперкинетических расстройствах поведения применяют преимущественно следующие средства:

- тиоридазин;
- перициазин;
- клозапин;
- сульпирид,
- хлорпротиксен

Рекомендуемые дозы в соответствии с возрастом — *см. раздел «Умственная отсталость»*.

Одно из важных условий эффективности лечения гиперкинетических расстройств — этапность терапии (правильный алгоритм использования различных методов медикаментозного и немедикаментозного воздействия). В тяжелых случаях гиперкинетических расстройств у детей с отчетливыми проявлениями базисных симптомов, у неуправляемых, дезадаптированных пациентов с выраженными расстройствами поведения терапию всегда начинают с медикаментозных препаратов.

При умеренно выраженных расстройствах, значительной роли социально-психологических факторов в декомпенсации состояния акцент смещается в сторону немедикаментозной терапии. Однако начальный этап лечения должен также включать лекарственные препараты. Это создает условия для более успешного проведения немедикаментозных методов лечения за счет уменьшения основных проявлений расстройства (невнимательности, гиперактивности, импульсивности, неспособности к деятельности, требующей волевых усилий), а также сопутствующих нарушений (эмоциональной лабильности, эксплозивности, склонности к протестным реакциям, повышенной тревожности). Ребенок или подросток становится более спокойным, управляемым, способным к восприятию принципов немедикаментозной коррекции.

Длительность терапии определяется состоянием пациента, поддерживающее лечение возможно в течение многих месяцев.

Немедикаментозная терапия

Поведенческая терапия, направленная на формирование навыков социального взаимодействия

Поведенческая терапия, основанная на теории социального научения, включает такие директивные поведенческие техники, как постановка целей, моделирование,

поведенческое повторение, подкрепление и домашнее задание. Поведенческую терапию проводит специально подготовленный медицинский психолог. Как уже указывалось выше, по данным ряда авторов, эффект от поведенческой терапии в долгосрочном аспекте сопоставим с действием фармакопрепаратов.

Однако на практике психиатры часто сталкиваются с пациентами, которые просто не хотят изменяться, либо не могут этого сделать в силу выраженности основных проявлений гиперкинетических расстройств или наличия коморбидных нарушений в виде аддиктивного поведения, депрессии и других проблем. Все это приводит к несоблюдению режима, отсутствию устойчивого положительного эффекта. В таких случаях рекомендовано сначала заняться другими проблемами пациента, а потом сразу же начинать психотерапию или, в зависимости от состояния больного, профессиональное психиатрическое лечение.

Биологическая обратная связь (обучение аутокоррекции мозговой активности)

Этот метод не получил еще широкого распространения в системе здравоохранения и требует специального оборудования и подготовленного к работе специалиста.

Индивидуальная и групповая психотерапия

В ряде случаев значительное положительное воздействие, особенно на повышение самооценки ребенка, оказывает индивидуальная и групповая психотерапия.

Формы психотерапии могут быть разными, но в любом случае показано, что направленная психотерапия может благотворно повлиять на естественное течение гиперкинетических расстройств. Выраженность многих проявлений расстройства с возрастом снижается, а психотерапия может значительно ускорить этот процесс. Как на фармакотерапию, так и на психотерапию распространяется правило: чем адекватнее доза, тем выше вероятность выздоровления. Для этого часто требуется траектория длительного лечения, в которой большую роль играет структурирование повседневной жизнедеятельности.

Нейропсихологическая коррекция

Нейропсихологическую коррекцию проводят по специально разработанным программам, включающим комплексы с растяжками, дыхательными и глазодвигательными упражнениями, упражнениями для языка и мышц челюсти, перекрестными (реципрокными) телесными упражнениями, упражнениями для развития моторики рук, для релаксации и визуализации, функциональными упражнениями, упражнениями для развития коммуникативной и когнитивной сферы. Занятия различаются по времени и количеству. Минимальное количество занятий на один курс — 16. Предполагаются домашние задания, которые пациент выполняет с кем-либо из родителей или других близких родственников.

Тренинг родительской компетенции

Важное звено в психокоррекции детей и подростков с гиперкинетическими расстройствами — изменение поведения взрослых, т.е. замена неадаптивных подходов к своим детям на адаптивные.

Таким образом, гетерогенность гиперкинетических расстройств создает необходимость выделения различных вариантов синдромов, каждый из которых требует специфических методов коррекции, как медикаментозных, так и немедикаментозных, с определенной этапностью терапевтических воздействий, участием в лечебно-реабилитационных программах врачей, психологов, социальных педагогов, родителей, учителей.

Оценка эффективности лечения

Основными критериями эффективности проводимого лечения служат данные, полученные со слов родителей, из школьных характеристик и во время наблюдения за поведением больного, дополненные шкальными оценками, позволяющими вы-

[illegible] динамические характеристики поведения, мотивационных и коммуникативных функций, эмоционального реагирования

Ошибки и необоснованные назначения

Одна из наиболее частых ошибок при лечении гиперкинетических расстройств заключается в недифференцированном подходе к назначению медикаментозной терапии, а также в нарушении этапности

[illegible]

[illegible]

[illegible]

Расстройства поведения

На клинико-диагностическом уровне под расстройствами поведения понимают сборную, охватывающую широкий спектр нарушений поведения группу психических расстройств детско-подросткового возраста, характеризуемую наличием комплекса четко ограниченных в соответствии с установленными критериями поведенческих симптомов и включающую различные устойчивые типы диссоциального, агрессивного или вызывающего поведения, далеко выходящего за рамки соответствующих возрасту социальных норм и сопровождаемого более или менее выраженными нарушениями адаптации в значимых сферах социального функционирования.

С эвристических позиций данная группа расстройств поведения соответствует принятому в отечественной психиатрии понятию патологических форм девиантного поведения и представляет собой континуум различных по тяжести расстройств, формирование которых в значительной степени определяется влиянием возрастного фактора (незрелость, несформированность личности ребенка), от относительно легко сглаживаемых под влиянием определенных благоприятных условий патологических проявлений до стойких девиаций с тенденцией к патологической трансформации личности.

Эпидемиология

Точных данных о распространенности расстройств поведения нет из-за сложностей их определения и разграничения. Однако они встречаются достаточно часто с тенденцией к увеличению распространенности в последние десятилетия (примерно 2–8% детей) и составляют значительную часть детско-подросткового контингента, попадающего на прием к психиатру. Значительно чаще расстройство встречается у мальчиков (примерное соотношение полов — 1:5), у девочек характеризуются более поздним возрастом начала. Не обнаружено надежной связи распространенности расстройств поведения в детстве с этнической или расовой принадлежностью.

Классификация

Существуют убедительные эмпирические подтверждения валидности выделения расстройств поведения в качестве самостоятельной диагностической

категории. В МКБ-10 реализуется комбинация описательного подхода с акцентом на внешние поведенческие проявления с таксономическими находками, имеющими свои параллели в различных классификационных системах, что позволяет выделить относительно специфические группы расстройств по принципу преобладания патохарактерологического реагирования в той или иной значимой сфере социального функционирования ребенка (семья, школа, социальное окружение, сверстники).

В силу перекрываемости критериев и возможного варьирования клинических проявлений в зависимости от процесса развития личности, эмпирические подтверждения такой дифференциации пока недостаточно убедительны. По МКБ-10 расстройства поведения подразделяют на следующие формы.

- F91.0. Расстройства поведения, ограниченные условиями семьи.
- F91.1. Несоциализированное расстройство поведения.
- F91.2. Социализированное расстройство поведения.
- F91.3. Оппозиционно-вызывающее расстройство.
- F91.8. Другие расстройства поведения.
- F91.9. Расстройство поведения неуточненное.

Этиология и патогенез

Причины расстройств поведения точно не установлены. Современный биопсихосоциальный подход предусматривает комплексную природу их формирования, обусловленную сложным континуальным взаимодействием конституционально-биологических факторов, резидуально-органической церебральной недостаточности, индивидуальных личностных особенностей, психосоциальных факторов и социо-экономических характеристик, а также психогенных и микросредовых предпосылок неправильного поведения ребенка или подростка.

Большая роль отводится разнообразным факторам риска и триггерным механизмам [illegible] в [illegible] условии возни[illegible] патологических откл[illegible] патологическ[illegible] рования и фик[illegible] паттернов пове[illegible] шое количество ис[illegible] дающих наличие св[illegible] ствами поведения и разнообразными факторами риска, [illegible] интерпретировать [illegible] скольку в большинстве раб[illegible] корреляции без демо[illegible] ных отношений.

При ведущей роли психосоциальных факторов к наиболее частым причинам возникновения нарушений поведения у детей и подростков относят неправильное воспитание по типу безнадзорности, гиперопеки, «золушки» и нужды в семье, а также правонарушения и психические расстройства у родителей, дисфункциональные отношения в семье и супружеские конфликты. Генетический риск выражается в учащении случаев семейной делинквентности и девиантного поведения, особенно по результатам исследования близнецов и приемных детей. У монозиготных близнецов установлена более высокая конкордантность по делинквентному поведению по сравнению с дизиготами.

Клинические признаки и симптомы

Клинические проявления расстройств поведения весьма многообразны — от непослушания, повышенной агрессивности и конфликтов до бродяжничества и тяжелых деликтов. Их следует отличать от непатологических нарушений социального поведения, часто встречаемых в процессе развития детей и обусловленных педагогической запущенностью, ситуационными моментами или временно возникающими в связи с возрастными сдвигами преходящими нарушениями адаптации. Обладая несомненным дескриптивным сходством, сами по себе единичные девиации поведения не могут

[illegible] МКБ-10, [illegible] преимущественно в одной из значимых сфер социального функционирования ребенка и соответствующего выделенным диагностическим критериям, например возрасту начала и длительности проявления симптомов (не менее 6 мес).

В соответствии с указаниями МКБ-10, констелляция клинических признаков и поведенческих симптомов, определяемая наличием негативистического, враждебного, вызывающего, провокационного поведения и отсутствием более тяжелых диссоциальных или агрессивных действий, нарушающих закон или права других, у детей в возрасте до 10 лет относительно характерна для оппозиционно-вызывающего расстройства (F91.3), ограничение рамками семьи — для расстройства поведения, ограничивающегося рамками семьи (F91.0).

Тип поведения, характеризуемый сочетанием упорного диссоциального или агрессивного поведения со значительным общим нарушением взаимоотношений ребенка с другими детьми и взрослыми, часто с легкими эмоциональными расстройствами, не достигающими степени состояний, кодируемых рубрикой F92, соответствует несоциализированному расстройству поведения (F91.1). Группа расстройств поведения, характеризуемая стойким диссоциальным или агрессивным поведением, включая групповую делинквентность, у детей и подростков, хорошо интегрированных в группу сверстников, соответствует социализированному расстройству поведения (F91.2).

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз устанавливают на основании характерной клинической картины, подтвержденной данными объективного анамнеза и, в ряде случаев, инструментального обследования.

Согласно указаниям МКБ-10, расстройствами поведения можно считать лишь типы агрессивного или диссоциального поведения, которые полностью соответствуют выделенным диагностическим критериям.

С учетом недоработок МКБ-10, связанных с недостаточной клинической дифференциацией данной категории, серьезные диагностические проблемы могут возникать при рассмотрении существующих нарушений поведения вне клинико-социального контекста, когда яркая и массивная по своим проявлениям поведенческая симптоматика выходит на первый план в структуре социально-психологической личностной деформации и сопровождается комплексом неблагоприятных психосоциальных ситуаций. В этих случаях комплексное обследование следует проводить с привлечением специалистов смежных областей (психологов, педагогов, социальных работников и др.).

Основными клиническими критериями для достоверной верификации диагноза по МКБ-10 и отнесения нарушений поведения к проявлениям психической патологии при отсутствии других психических расстройств (при их наличии поведенческие нарушения рассматриваются и кодируют в рамках основного заболевания) служат стойкость и полиморфизм клинических симптомов, сочетание нарушений поведения с расстройствами невротического уровня и соматовегетативными расстройствами, стереотипизация (клишеподобность) патохарактерологических реагирования, указания на относительно ранний возраст возникновения поведенческих проблем, тенденция к проявлениям в нескольких сферах социального функционирования и превышению определенного «потолка» характерологических реакций

сравнению со сверстниками, а также наличие отчетливых нарушений социальной адаптации и динамика нарушенного поведения с тенденцией к генерализации и патологической трансформации личности.

Учитывая неоднородную природу и сложный механизм формирования входящих в данную рубрику поведенческих расстройств, необходимо проводить индивидуальное обследование, направленное на установление ведущего причинного фактора с определением удельного веса биологической и социально-психологической составляющих.

- Клинико-психопатологический анализ информации, полученной из различных источников:
  - анамнестические сведения, полученные у родственников или опекуна ребенка;
  - оценка поведения ребенка и его когнитивных функций врачом;
  - характеристика поведения ребенка, представленная воспитателем детского дошкольного учреждения или школьным учителем (запрашивается в случае отсутствия деонтологических противопоказаний);
  - данные медицинской документации;
  - сведения, представленные правоохранительными органами и учреждениями социальной защиты населения.
- Психологическая диагностика:
  - оценка уровня психического развития с использованием психометрических методов обследования;
  - качественная характеристика особенностей развития высших психических функций и личности ребенка;
  - выявление конкретно-личностных отношений ребенка с окружающими;
  - оценка его социальной и психологической приспособленности;
  - диагностика семьи, направленная на установление признаков нарушения семейного общения и взаимоотношения, и определение социально-психологических факторов, дезадаптирующих ребенка и членов его семьи.
- Оценка логопедом характера речевых нарушений.
- Оценка педагогом-дефектологом уровня школьных знаний и возможных причин неуспеваемости по конкретным школьным дисциплинам.
- Выявление сопутствующих симптомов, которые предположительно связаны с повреждением и дисфункцией головного мозга и играют патогенетическую или патопластическую роль при формировании рассматриваемых расстройств поведения.

Перечень необходимых обследований

Основной метод обследования — семейная диагностика в сочетании с психологической и клинической диагностикой личности ребенка или подростка, а также члена семьи, являющегося основным объектом агрессии.

Дополнительное обследование ребенка или подростка показано при наличии «биологической почвы» и необходимости более точной ее верификации:

- консультация невролога для уточнения характера, локализации и распространенности неврологических нарушений;
- консультация офтальмолога для исследования зрительных функций и, особенно, глазного дна, позволяющего косвенно судить о состоянии мозговой гемодинамики и ликвородинамики;
- электрофизиологическое исследование с проведением электроэнцефалографии и реоэнцефалографии (при подозрении на нарушение мозговой гемодинамики);
- электроэнцефалографическое исследование (при наличии клинических признаков гипертензионно-гидроцефального синдрома).

При расстройствах поведения, спровоцированных психотравмирующими ситуациями, проводят следующие клинико-диагностические мероприятия

- выявление возможных психологических причин и источников эмоциональных нарушений и тревоги;
- выявление и расширение значимых для больного межличностных связей, необходимых для поддержки и помощи;
- удаление больного из травмирующей ситуации или дезактуализация самой ситуации.

Дифференциальная диагностика

Вопросы дифференциальной диагностики расстройств поведения в детском и подростковом возрасте относят к числу наиболее трудных в современной психиатрии. В первую очередь необходимо дифференцировать различные формы расстройств поведения между собой в соответствии с четким следованием критериям МКБ-10.

При совпадении расстройства поведения с другими психическими расстройствами, если удовлетворены соответствующие критерии, диагностическое предпочтение следует отдавать основному нарушению, например шизотипическому расстройству с преобладанием психопатоподобной симптоматики (F21.4), органическому расстройству (F07.-) или гиперкинетическому расстройству поведения (F91.1) при наличии выраженных признаков гиперактивности. В случае сочетания стойкого агрессивного диссоциального или вызывающего поведения с явными симптомами депрессии (F30–F39), тревоги или другими эмоциональными нарушениями (F93.-) или невротическим расстройством (F40–F48) следует ставить диагноз из рубрики «Смешанные расстройства поведения и эмоций» (F92.0, F92.8, F92.9).

Перманентно возникающие с раннего возраста девиации поведения с признаками тотальности психопатических особенностей в виде утрированных черт характера с поведенческими нарушениями, вовлекающими обычно несколько сфер социального функционирования и ведущими к социальной дезадаптации при воздействии широкого круга ситуационных факторов без ограничения значимыми событиями, в отдельных случаях выступают как возрастные этапы формирующегося расстройства личности. Однако постановка диагноза расстройства личности по МКБ-10, учитывая возможность декомпенсации и необходимость верификации сохраняющихся дистармонических личностных особенностей в зрелом возрасте, крайне нежелательна до 16–17 лет.

Клинические рекомендации

Механизм формирования поведенческих расстройств сложен, поэтому лечение во всех случаях должно носить комплексный и индивидуализированный характер. Обязательные условия — установление доверительных отношений с больным и обеспечение поддержки со стороны близких с учетом культуральных особенностей и психосоциального контекста. Лечение лучше проводить в амбулаторных условиях с обеспечением возможности продолжения школьного обучения. Если нарушения поведения носят выраженный и длительный характер, сопровождаются значимыми агрессивными проявлениями, стойкой и глубокой социальной и школьной дезадаптацией, некорригируемым поведением дома, лечение проводят в условиях стационара.

Адекватность терапевтического вмешательства и достижение качественных результатов лечения зависят от правильной оценки соотношения причинных факторов с выяснением удельного веса биологической и социально-психологической составляющих, определяющих преимущественную этапную ориентацию на то или иное воздействие — психотерапевтическое, медикаментозное или психокоррекционное.

Психофармакотерапия не является ведущим методом лечения, проводить ее следует строго по клиническим показаниям с учетом возрастных особенностей и реагирования на препараты. Ее применение оправданно лишь в случаях грубых форм нарушения поведения, при наличии «биологической почвы», предрасполагающей к расстройствам поведения, а также при наличии сопутствующих выраженных эмоциональных и соматовегетативных расстройств, для снятия аффективной напряженности на начальных этапах коррекционно-педагогической работы. Подбор оптимальной терапевтической дозы препарата проводят с учетом необходимости быстрого купирования поведенческой симптоматики и исключения возможности

возникновения тяжелых побочных явлений и осложнений терапии.

Для выбора индивидуального варианта лекарственного воздействия необходимо оценить степень тяжести и длительность расстройства, выраженность и стойкость социальной дезадаптации, результаты предшествующего лечения, а также провести детальный и тщательный анализ сопутствующей психопатологии с учетом высокой частоты реактивной провокации и чувствительности симптоматики к внешним воздействиям, оказывающим существенное влияние на изменчивость характера и степень выраженности расстройств поведения.

На начальных этапах комплексного лечения, при легкой выраженности синдромальных поведенческих нарушений и отсутствии осложняющей симптоматики предпочтение отдают использованию в возрастных дозах мягко действующих седативных средств, приготовленных из растительного сырья (валерианы лекарственной корневищ с корнями настойка + мелиссы лекарственной травы экстракт + мяты перечной листьев экстракт, экстракт валерианы, боярышника плодов экстракт + бузины черной цветков экстракт + валерианы лекарственной корневищ с корнями экстракт + зверобоя продырявленного травы экстракт), а также свежеприготовленных отваров из травы пустырника, корней валерианы или специальных сборов успокоительных трав, выпускаемых фармацевтической промышленностью.

При неэффективности вышеперечисленных средств (в течение 2–3 нед) указанные препараты можно заменить мягко действующими нейролептиками (корректорами поведения) в небольших дозах:

- ***Тиоридазин*** *(4–7 лет — 20–30 мг/сут, 8–14 лет — 30–100 мг/сут, 14–17 лет — 30–150 мг/сут).*
- ***Алимемазин*** *в дозе 0,125–0,25 мг/(кг×сут) или 2,5–15 мг/сут.*
- ***Перициазин*** *в дозе 2–20 мг/сут.*

В случаях недостаточной эффективности препаратов в указанных дозах (в течение 2–3 нед) при их хорошей переносимости возможно увеличение индивидуальных доз, либо использование нейролептиков с более выраженным седативным действием

- ***Хлорпротиксен*** *— до 6 лет по 0,5–2 мг/(кг×сут), старше 6 лет по 30–50 мг/сут, старше 13 лет по 30–150 мг/сут*
- ***Левомепромазин*** *— до 12 лет 0,35–3 мг/(кг×сут), старше 12 лет по 25–75 мг/сут*
- ***Хлорпромазин*** *по 500 мкг/кг 4 раза в сутки.*

При повышенной агрессивности с негативизмом, аффективной возбудимости и импульсивности многочисленными исследованиями подтверждена эффективность назначения небольших доз галоперидола (0,5–5 мг/сут) и солей лития. Применение последнего в настоящее время ограничено необходимостью контроля концентрации в плазме крови и частотой побочных эффектов. Определенная доказательная база накопилась также в отношении положительных результатов использования атипичного нейролептика рисперидона для коррекции поведения в возрастных дозах от 0,5 до 2 мг/сут.

При наличии сопутствующих эмоциональных нарушений и выраженных соматовегетативных расстройств в некоторых случаях оправдано использование комбинаций нейролептиков с короткими курсами анксиолитиков (особенно обладающих вегетостабилизирующим действием):

- ***Этифоксин*** *по 1–3 капсулы в сутки.*
- ***Гидроксизин*** *по 1–2 мг/(кг×сут).*
- ***Тофизопам*** *детям 8–14 лет по 400–600 мг/сут.*
- ***Медазепам*** *детям старше 10 лет по 2 мг/(кг×сут), лицам старше 18 лет — по 400–600 мг/сут.*
- ***Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин*** *по 0,5–1 мг/сут.*

Импульсивность эксплозивных аффективных реакций, их частая повторяемость могут быть показанием к дополнительному назначению карбамазепина в дозе от 50 мг/сут детям старше 3 лет до 400–600 мг/сут подросткам 15–16 лет.

Терапевтическая тактика должна предусматривать также назначение препаратов общебиологического действия, рассса-

в тех случаях, когда расстройства поведения формируются на фоне декомпенсации резидуальной недостаточности ЦНС.

Оценка эффективности лечения

Суммарный терапевтический эффект [illegible] в устойчивости [illegible] поведения и [illegible] при [illegible] в [illegible] терапии, [illegible] при формировании адаптивных [illegible] и поведенческой реадаптации на фоне устранения психотравмирующей ситуации и нейтрализации триггерных стрессовых факторов.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Несоблюдение возрастных [illegible] нейролептиков может приводить к чрезмерной седативности, поведенческой токсичности или развитию экстрапирамидной симптоматики. Побочные эффекты требуют ревизии состояния с коррекцией дозы, заменой препарата или назначением корректоров при экстрапирамидном синдроме.

Ошибки и необоснованные назначения

Ошибочно использование медикаментозного лечения как монотерапии [illegible] сочетания с различными видами [illegible] хотерапии, психосоциальными и лечебно-педагогическими вмешательствами. Недопустимо также использование психофармакотерапии в целях наказания, а также при негативизме и несогласии подростка с лечением.

Ошибки, связанные с неправильным выбором лекарственного препарата, могут быть обусловлены недооценкой глубины поведенческих расстройств, что приводит как к недостаточно интенсивной и длительной терапии, так и к запоздалому назначению лекарственных средств.

Прогноз

Прогноз не всегда благоприятен, особенно при отсутствии адекватной и своевременной терапии, в связи с возможностью перехода в диссоциальное личностное расстройство (F60.2) и высоким риском психосоциальной личностной деформации с возможным развитием делинквентных форм девиантного поведения со злоупотреблением алкоголем и психоактивными веществами. Основные факторы риска – ранний возраст начала поведенческих нарушений, стойкость и тенденция к их генерализации на фоне сохраняющихся неблагоприятных условий среды.

Смешанные расстройства поведения и эмоций

Данная неоднородная группа психических расстройств выделена достаточно условно в силу предполагаемой независимости от расстройств поведения и потенциальной этиологической и терапевтической важности, а также с учетом значения для показателей воспроизводимости классификации МКБ-10. Ведущая характеристика — обязательное сочетание (при равной выраженности) стойкого агрессивного диссоциального или вызывающего поведения с явными и заметными симптомами депрессии, тревоги или другими эмоциональными проявлениями.

С традиционных клинических позиций данный круг расстройств встречается в широком нозологическом спектре от преходящего патологического личностного реагирования при патологически протекающем пубертатном кризе до продромальных состояний шизофренической природы и атипичных циклотимических нарушений, когда свойственные детскому возрасту рудиментарность, незавершенность и парциальность многих психических нарушений как пограничного, так и субпсихотического уровня, на начальных этапах формирования не всегда позволяют установить нозологическую принадлежность состояния.

В силу перекрываемости критериев диагностики и возможного варьирования выраженности тех или иных клинических проявлений, эмпирические подтверждения такой дифференциации для состояний, не имеющих достаточно веских оснований для нозологической верификации, пока не вполне убедительны, а опора в диагностике на внешнее сочетание клинических признаков препятствует клинико-динамической оценке структуры и удельного веса существующих нарушений, включая причинно-следственные отношения и соотношение симптоматики в плане первичности или вторичности нарушений поведения по отношению к аффективным и эмоциональным расстройствам.

Эпидемиология

Несмотря на отсутствие убедительных подтверждений валидности выделения как самостоятельной клинико-диагностической категории, обусловленных относительной новизной, клинической разнородностью включаемых в нее расстройств и малым количеством эпидемиологических исследований, достаточно часто встречаемое на практике сочетание нарушений

Классификация

Психические расстройства, входящие в данную диагностическую рубрику, по МКБ-10 подразделяют следующим образом.

- F92.0. Депрессивное расстройство поведения.
- F92.8. Другие смешанные расстройства поведения и эмоций.
- F92.9. Смешанное расстройство поведения и эмоций неуточненное.

Этиология и патогенез

Причины смешанных расстройств поведения и эмоций точно не установлены. Учитывая крайнюю клиническую разнородность включаемых в данную рубрику психических нарушений, ведущую роль в их формировании могут играть как социально-средовые и конституционально-биологические факторы, так и аутохтонные эндогенные механизмы, не дающие вследствие изоморфизма клинических проявлений на начальных этапах формирования симптоматики достаточно веских оснований для однозначной клинической верификации.

Клинические признаки и симптомы

Клиническая картина весьма многообразна и обусловлена сочетанием диссоциального, вызывающего или агрессивного поведения с выраженной депрессией, включающей стойкое снижение настроения, тревогу, потерю интересов и удовольствия, чувство безнадежности, снижение активности, самообвинения, нарушения сна и аппетита, либо тревогу, страхи, фобические, ипохондрические, [illegible]-компульсивные, деперсонализационно-дереализационные расстройства. Релевантные клинические признаки также включают сочетание расстройства поведения с эмоциональным расстройством детского возраста или с невротическими расстройствами, характерными для более зрелого возраста.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз заболевания устанавливают на основании клинической картины по МКБ-10 при полном соответствии выделенным диагностическим критериям. Тяжесть состояния должна быть достаточной для того, чтобы одновременно выполнялись критерии МКБ-10 как для расстройств поведения, так и эмоциональных расстройств с учетом возрастной динамики синдромальных проявлений, заключающейся в постепенном усложнении клинической картины с переходом от атипичных абортивных и рудиментарных расстройств к развернутой массивной депрессивной и неврозоподобной симптоматике в сочетании с появлением характерных отчетливых поведенческих нарушений в препубертатном и пубертатном возрасте.

В случае сочетания того или иного вида стойкого агрессивного диссоциального или вызывающего поведения (F91.x) с явными симптомами депрессии (F30–F39) диагностируют депрессивное расстройство поведения (F92.0). При доминировании тревоги или других эмоциональных нарушений (F93.-) или невротических расстройств, указанных в рубриках (F40–F48), ставят диагноз «Другие смешанные расстройства поведения и эмоций» (F92.80). При неполном соответствии эмоциональных симптомов, таких как боязливость, фобии, обсессивные или ипохондрические переживания, критериям диагностики, используют рубрику «Смешанное расстройство поведения и эмоций неуточненное» (F92.9).

Перечень необходимых стандартизованных диагностических обследований

для выбора индивидуализированного варианта терапевтических воздействий представлен в разделе «Расстройства поведения» (F91).

Дифференциальная диагностика

Сочетание симптомов нарушенного поведения и аффективной и невротической симптоматики часто встречается в структуре психопатоподобных синдромов при целом ряде заболеваний — от расстройств адаптации до шизотипических расстройств. Если удовлетворены соответствующие критерии, диагностическое предпочтение следует отдавать основному расстройству, например гиперкинетическому расстройству поведения (F90.1) при наличии выраженных признаков гиперактивности.

Помимо четкого следования критериям МКБ-10, актуальна дополнительная диагностика, направленная на выявление другой симптоматики и симптомокомплексов, которым отводят патогенетическую роль в формировании клинической картины, а также на соответствующую оценку высокого риска возникновения суицидального поведения.

Учитывая неоднородную природу и сложный механизм формирования расстройств, входящих в данную рубрику, прежде всего также необходимо дифференцировать состояние с психопатоподобными эквивалентами депрессии при эндореактивных и смешанных аффективных, органических расстройствах и расстройствах шизофренического спектра.

Основные диагностические опоры заключаются в несоответствии возникших поведенческих девиаций характерологическим особенностям ребенка, одновременности возникновения и реципрокной клинической динамике аффективных и поведенческих расстройств, а также свойственной детскому возрасту атипичной структуре аффективных расстройств, нередко маскируемых нарушениями поведения (дисфориоподобность, «спаянность» с личностью, угрюмость, плаксивость, безразличие, вялость со стертостью сенесто-ипохондрических и витальных нарушений, невыраженностью суточных колебаний активности и настроения)

Клинические рекомендации

Важный фактор адекватности и эффективности терапии смешанных расстройств эмоций и поведения — определение нозологической специфичности состояния с детальным и тщательным анализом существующей симптоматики, клинической тяжести и удельного веса биологической и социально-психологической составляющих. От правильной оценки этих факторов зависят выбор стратегии и тактики комплексных психотерапевтических и психокоррекционных воздействий и назначение по клиническим показаниям психофармакологических препаратов при построении патогенетически ориентированной терапии с учетом индивидуального сочетания поведенческих и эмоциональных нарушений.

При выраженных аффектах тоски, тревоги или страха, агрессивности, суицидальных тенденциях, неблагоприятных социально-бытовых условиях, выраженной социальной и школьной дезадаптации, некорригируемом поведении дома лечение проводят в стационарных условиях.

Психофармакологическое лечение следует проводить строго по показаниям с учетом особенностей возрастного реагирования и полиморфизма клинической картины, включающей наряду с депрессивной симптоматикой неврозоподобные и поведенческие расстройства, сочетающиеся в некоторых случаях с рудиментарными персекуторными идеями, эпизодическими обманами восприятия и признаками процессуального нарушения мышления, что диктует необходимость комбинированного лечения с дополнением антидепрессивной терапии традиционными или атипичными нейролептиками, нормотимиками, анксиолитиками и ноотропами.

Клинические рекомендации по применению нейролептиков в терапии смешанных расстройств эмоций и поведения

[illegible] в разделе «Расстройства по-[illegible] F91.1

Выбор антидепрессанта и подбор оптимальной дозы препарата в детском возрасте [illegible] осуществляют с учетом, с одной [illegible] преимущественно-[illegible] препарата требованию максимально быстрого купирования депрессивной и тревожной симптоматики, а с другой стороны, возможности возникновения тяжелых побочных явлений и осложнений лечения.

Препараты выбора — официально разрешенные в детской психиатрической [illegible] антидепрессанты седативного [illegible] сбалансированного действия:

Амитриптилин *в дозе 1,5–2,5 мг [illegible] сут. Для детей старше 12 лет — 25–100 мг/сут, старше 14 лет — 50–150 мг/сут.*

Кломипрамин *детям старше 5 лет — по 30–50 мг/сут, старше 9 лет — по 50–100 мг/сут, старше 13 лет — 50–150 мг/сут.*

Мепротилин *детям старше 10 лет по 30–75 мг/сут, старше 15 лет — по 75–150 мг/сут.*

При преобладании тревожно-тоскливого аффекта, наличии в структуре состояния обсессивно-компульсивных симптомов рекомендовано использование флувоксамина в дозе 50–200 мг/сут с 8 лет, сертралина в дозе 25 мг/сут с 6 лет и 50 мг/сут с 12 лет, кломипрамина в дозе 30–200 мг/сут.

Обычно лечение состояний средней и выраженной тяжести начинают с наименьшей дозы выбранного препарата, постепенно увеличивая дозу под контролем клинического состояния. При относительно неглубокой невротической и неврозоподобной глубине расстройства используют минимальные эффективные дозы, определяемые путем динамического клинического наблюдения за изменением состояния ребенка на фоне проводимой терапии.

При выраженном «звучании» в клинической картине «фактора почвы» в виде резидуальной органической недостаточности головного мозга, а также при эмоциональной лабильности и склонности к аффективным колебаниям и дис[illegible]ческим вспышкам, обоснованно [illegible] в схеме терапии антидепрессантов [illegible] большими дозами антипсихотиков, [illegible]ладающих нормотимическим [illegible] уменьшающих эмоциональную [illegible] и [illegible]хомоторную возбудимость и [illegible]рующих состояние в целом. При [illegible] выбора — карбамазепин (от 30 мг/[illegible] для детей старше 3 лет до 400–600 [illegible] для подростков в возрасте 15–16 [illegible] вальпроевая кислота (200–400 мг [illegible] в возрасте старше 15 лет).

При лечении сочетания дисфории [illegible] депрессий с поведенческими расстройствами и выраженными истероформными реакциями используют относительно высокие дозы антидепрессантов седативного или сбалансированного действия в сочетании с тиоридазином (4–7 лет — 20–30 мг/сут, 8–14 лет — 30–100 мг/сут, 14–17 лет — 30–150 мг/сут), алимемазином в дозе 0,125–0,25 мг/(кг×сут) [illegible] 2,5–15 мг/сут либо бромдигидрохлорфенилбензодиазепином в дозе 0,5–1 мг/сут. При повышенной аффективной возбудимости и импульсивности показаны тиаприд (с 7 лет 100–150 мг/сут) и «корректоры поведения»: тиоридазин (4–7 лет — 20–30 мг/сут, 8–14 лет — 30–100 мг/сут, 14–17 лет — 30–150 мг/сут), хлорпротиксен (до 6 лет — 0,5–2 мг/кг в сутки, старше 6 лет — 30–50 мг/сут, старше 13 лет — 30–150 мг/сут), небольшие дозы перициазина (2–15 мг/сут).

При значительном удельном весе тревоги в структуре состояния терапию антидепрессантами сочетают с назначением анксиолитиков и транквилизаторов — этифоксин (по 2–3 капсулы в день), тофизопам (детям старше 14 лет в дозе 25–100 мг/сут), мепробамат (3–8 лет — 200–600 мг/сут, 8–14 лет — 400–600 г/сут), медазепам (детям старше 10 лет в дозе 2 мг/кг/сут), гидроксизин (в дозе 1–2 мг/кг/сут). Используют фитотерапию (боярышника плодов экстракт + бузины черной цветков экстракт + валерианы лекарственной корневищ с корнями экстракт + зверобоя продырявленного травы экстракт, валерианы лекарственной корневищ с корнями

настойка + мелиссы лекарственной травы экстракт + мяты перечной листьев экстракт). Реже применяют короткие курсы препаратов бензодиазепинового ряда в возрастных дозах.

Полиморфизм клинической картины, включающей, наряду с депрессивной симптоматикой, тяжелые формы психоподобного поведения, рудиментарные паранойяльно-сверсекуторные идеи, фрагментарные галлюцинаторные расстройства, признаки процессуального нарушения мышления, эпизоды психомоторного возбуждения кататоидные состояния, тревожная ажитация, ипохондрические кризы, истероадинамические состояния), диктуют необходимость комбинированного лечения с дополнением антидепрессивной терапии атипичными нейролептиками (рисперидон с 5 лет в каплях по 0,5–4 мг/сут), препаратами фенотиазинового ряда с корректорами экстрапирамидных нарушений (трифлуоперазин детям старше 7 лет в дозе 1–10 мг/сут, старше 12 лет — 5–30 мг/сут; перфеназин в дозе 4–15 мг/сут; при преобладании психомоторного возбуждения — хлорпромазин в дозе 500 мкг/кг 4 раза в сутки) или препаратами с выраженным анксиолитическим действием (клозапин детям старше 5 лет в дозе 25–100 мг/сут; левомепромазин в дозе 0,35–3 мг/кг в сутки, детям старше 12 лет — по 25–75 мг/сут).

У детей в возрасте 9–15 лет для купирования тяжелых тревожных, боязливых, тоскливых и дисфорических депрессий может быть использовано внутривенное капельное введение 0,5% раствора алимемазина или 1% раствора амитриптилина в 400 мл 0,9% раствора натрия хлорида.

Включение в схему терапии ноотропов седативного и сбалансированного действия особенно показано при наличии «фактора почвы» в виде резидуальной органической церебральной недостаточности. Используют аминофенилмасляную кислоту (до 8 лет — от 125 мг/сут, старше 8 лет — 500–750 мг/сут), гопантеновую кислоту по 0,25–3,0 г/сут в зависимости от возраста, глицин по 0,1–1,0 г/сут в зависимости от возраста и индивидуальной реактивности, ацетиламиноянтарную кислоту по 10–30 мл/сут, циннаризин по 6,25–50 мг/сут.

Оценка эффективности лечения

Эффективность проводимой терапии оценивают по уменьшению выраженности аффективных и психоэмоциональных симптомов и устойчивости положительных изменений поведения. Суммарный положительный эффект характеризуется полным или значительным обратным развитием клинических проявлений болезни, устранением суицидального риска, предотвращением социальной и школьной дезадаптации и ресоциализацией больного.

В некоторых случаях при устранении психотравмирующей ситуации возможна достаточно быстрая отмена медикаментозной терапии.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Возникновение осложнений и побочных эффектов терапии возможно при индивидуальной непереносимости, парадоксальном реагировании, наличии «органической почвы», несоблюдении возрастных доз, плохой сочетаемости препаратов, что может приводить к чрезмерной сонливости, «поведенческой токсичности», серотониновому синдрому или развитию экстрапирамидной симптоматики. Побочные эффекты требуют ревизии состояния с коррекцией дозы, заменой лекарственного средства или назначением корректоров.

Ошибки и необоснованные назначения

Возможные диагностические ошибки могут быть обусловлены неправильной оценкой структуры смешанных расстройств эмоций и поведения и недооценкой глубины психопатологических расстройств, приводящей к недостаточно интенсивной и длительной терапии.

Ошибочно использование фармакотерапии вне сочетания медикаментозного лечения с различными видами психотерапии, психосоциальными и лечебно-педагогическими вмешательствами, включая продолжение школьного обучения. Не стоит преждевременно прекращать терапию без закрепления полученного эффекта с помощью поддерживающей фармакотерапии с контролем стабильности ремиссии после отмены лекарственных препаратов.

Часто ошибки связаны с неправильным подбором дозы. Недостаточность доз может приводить к хронизации состояния и формированию резистентности к терапии. Иногда встречаются ошибки, обусловленные неправильным выбором лекарственных средств, например назначение антидепрессантов активирующего действия или «гиперстимуляция» малыми дозами нейролептиков, обладающих стимулирующим действием, что заставляет с большой осторожностью относиться к назначению антидепрессантов стимулирующего действия и выбору нейролептических средств.

Использование [illegible] нием выраженности [illegible] и осложненный терапии с формированием негативного отношения к лечению [illegible] и родителей. Появление [illegible] ных эффектов служит показанием к уменьшению дозы препаратов до минимально переносимой для данного больного.

Прогноз

Прогноз не всегда благоприятен и зависит от нозологической принадлежности расстройства, характера, глубины и динамики психопатологических проявлений, выраженности и длительности нарушения, выраженности дезадаптации, наличия или отсутствия адекватной поддержки со стороны микросоциального окружения. Адекватная терапия, как правило, приводит к нормализации состояния, сдерживанию возможных прогредиентных тенденций или уменьшению риска формирования того или иного варианта личностного расстройства.

Эмоциональные расстройства, начало которых специфично для детского возраста

К данной рубрике относят эмоциональные расстройства детского возраста, дифференцируемые от других психопатологических состояний невротического уровня у детей и взрослых, таких как фобические расстройства или навязчивости, в основе формирования которых лежит своеобразие развития эмоционально-волевой сферы, представленное как необычное по выраженности преувеличение нормальных тенденций в процессе психического развития ребенка в сочетании с клинически значимыми проблемами в социальном функционировании.

Выделение данной группы как самостоятельной диагностической категории связано с предположительно более благоприятным прогнозом, обусловленным преходящим и исчезающим при взрослении ребенка специфическим характером ряда особенностей клинических проявлений по отношению к определенным фазам развития, включая аномальную стойкость невротического реагирования, тенденцию к регрессивному поведению и временной частичной утрате ранее приобретенных навыков, а также связью их формирования с определенными психосоциальными ситуациями, возникающими в ранние годы жизни.

Эпидемиология

Эмоциональные расстройства с выраженной тревогой или страхами в определенных ситуациях на ранних этапах развития ребенка часто встречаются в клинической практике. Данные об их распространенности варьируют от 1 до 30% обращающихся за психиатрической помощью. Столь высокий разброс показателей распространенности объясняется нечеткостью клинической дифференциации со значительной степенью субъективизма при отграничении данной группы расстройств от тревожных проявлений у здоровых детей как нормальных тенденций в процессе развития. Вероятно, в большинстве случаев дети с подобными расстройствами остаются неучтенными, поскольку не попадают в поле зрения психиатров.

Классификация

По МКБ-10 эмоциональные расстройства, начало которых специфично для детского возраста, класси-

[illegible] ствительному [illegible]
[illegible] ию клинической картины
[illegible] ным этапам развития ребенка
[illegible] и рубрика включает следующие
[illegible]

- F93.0 Тревожное расстройство у детей, вызванное разлукой
- F93.1 Фобическое тревожное расстройство детского возраста.
- F93.2 Социальное тревожное расстройство в детском возрасте.
- F93.3. Расстройство вследствие сиблингового соперничества.
- F93.8. Другие эмоциональные расстройства в детском возрасте.
- F93.9. Эмоциональное расстройство в детском возрасте неуточненное.

Этиология и патогенез

В формировании клинических проявлений, характерных для данной группы расстройств, определенную роль отводят невропатической конституции, наличию у ребенка тормозимых или сензитивно-шизоидных черт характера, а также нарушению родительско-детских отношений в связи с гиперопекой или эмоциональной холодностью матери на фоне провоцирования актуальными для ребенка на определенных этапах развития источниками тревоги и другими потенциальными стрессовыми факторами в сочетании с обусловленной возрастом психоэмоциональной незрелостью, готовностью к фиксации неадаптивных паттернов эмоционального и поведенческого реагирования.

Клинические признаки и симптомы

Одна из наиболее существенных клинических особенностей данной группы расстройств детского возраста состоит в диффузности клинических проявлений, менее ясно дифференцируемых на предположительно специфические состояния, по сравнению с большинством других расстройств, начинающихся в детском возрасте.

Для решения вопроса о необходимости лечения большое значение играет своевременное распознавание таких системы рассматриваемых клинических признаков, как соответствие клинической картины основным этапам развития ребенка, когда ребенок сталкивается с новой или незнакомой, потенциально угрожающей социальной ситуацией, с отчетливыми указаниями на нарушение социального функционирования ребенка и чрезмерность эмоционального и поведенческого реагирования в виде повторяющегося дистресса при разлуке с объектом привязанности (плач, крик, вторичная аутизация, апатия, гнев).

Выделают облигатные признаки расстройств данной группы.

- Специфичность клинических проявлений для раннего, младенческого и дошкольного возраста.
- Возникновение в определенных ситуациях (разлука или расставание).
- Чрезмерная выраженность, но малая дифференцированность эмоциональных нарушений в виде ситуационного усиления тревоги и боязливости, беспокойства с плачем, страха расставания или одиночества.
- Наличие страхов и опасений, типичных для соответствующего возрастного периода развития ребенка (например, страха животных, громких звуков, пылесоса и др.), но аномальных по выраженности или стойкости (более 4 нед), сфокусированных на широком диапазоне предметов и ситуаций и отличающихся яркостью соматовегетативного компонента тревожного состояния (нарушение сна, страшные сновидения, тошнота, рвота, боли в животе, головные боли и др.).

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз ставят с использованием диагностических указаний МКБ-10 с учетом специфических возрастных особенностей клинических проявлений, послуживших основой для выделения соответствующих диагностических рубрик.

Тревожное расстройство у детей, вызванное разлукой (F93.0), диагностируют на основании:

- постоянного беспокойства в связи с возможной потерей или возможными неприятностями у основных объектов привязанности при угрозе разлуки с ними;
- отказа от расставания как днем, так и на время ночного сна из-за страха потерять объект привязанности;
- стремления постоянно проверять наличие объекта привязанности;
- чрезмерного повторяющегося болезненного реагирования с плачем и криком при разлуке с фигурой, к которой привязан ребенок, иногда с транзиторным мутизмом в структуре гипертревожных проявлений;
- наличия соматовегетативных эквивалентов тревожного состояния в виде нарушения сна, страшных сновидений, головных болей и др.

Фобическое тревожное расстройство детского возраста (F93.1) отличает постоянный или периодически возникающий страх или фобия (например, животных или пауков), который является нормальной частью определенной фазы психосоциального развития (или был таковой при появлении), но аномален по тяжести и связан с существенным нарушением социального функционирования.

Социальное тревожное расстройство детского возраста (F93.2) характеризуется постоянной тревогой в социальных ситуациях, в которых ребенок имеет дело с незнакомыми людьми, включая сверстников, и проявляется социально уклоняющимся поведением. Ребенок проявляет робость и стеснительность, что приводит к нарушению социальных взаимоотношений, испытывает существенный дискомфорт при необходимости коммуницировать в новых социальных ситуациях. При этом социальные отношения со знакомыми и близкими людьми у ребенка остаются удовлетворительными.

Расстройство вследствие сиблингового соперничества (F93.3) проявляется ревностью и анормально выраженным негативным чувством по отношению к последующему младшему сиблингу. Возникают капризность, дисфория, нарушения сна, оппозиционное или регрессивное поведение, направленное на привлечение внимания одного или обоих родителей. Для данного расстройства характерно начало не позднее 6 мес со времени появления сиблинга в семье.

Диагноз **«Другие эмоциональные расстройства в детском возрасте»** (F93.8) ставят при наличии неспецифических гипертревожных проявлений, не соответствующих критериям генерализованного тревожного расстройства и сочетающихся с временными нарушениями самоидентификации (не половой) или несиблинговым соперничеством со сверстниками.

Перечень необходимых стандартизованных диагностических обследований для выбора индивидуализированного варианта терапевтических воздействий представлен в разделе «Расстройства поведения» (F91).

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику обычно проводят с невротическими расстройствами, неспецифическими для какой-либо определенной фазы развития и относящимися к соответствующей категории в разделе F40–F48, в частности с генерализованным тревожным расстройством (F41.1). Отличительная черта последнего заключается в наличии нефиксированной, стойкой (несколько недель подряд) и интенсивной тревоги (беспокойства), не ограниченной (хотя и с явной предпочтительностью) какими-то определенными средовыми обстоятельствами, касающейся по меньшей мере нескольких событий или видов деятельности (например, сочетание постоянного беспокойства о будущих неудачах в учебе или спорте, опасений за близких и дурных предчувствий), сопровождаемой постоянной потребностью быть успокаиваемым, а также рецидивирующими соматическими жалобами.

Помимо четкого следования критериям МКБ-10, актуальна дополнительная диагностика, направленная на выявление другой симптоматики, указывающей

на наличие признаков общего расстройства развития или начальных проявлений эндогенного процессуального расстройства с началом в дошкольном возрасте.

Клинические рекомендации

В курации этой категории больных на первый план выходят психотерапевтические мероприятия (семейная и индивидуальная психотерапия, поведенческая и десенсибилизирующая терапия), направленные на нормализацию взаимоотношений с ребенком и изменение реакции ребенка на субъективно значимые для определенного этапа развития источники тревоги и другие потенциальные стрессовые факторы. В систему лечения включают также создание благоприятной атмосферы безопасности и охранительного режима в окружении ребенка.

С целью общей седации используют физиотерапевтические методы (седативные ванны, электросон, массаж и др.), эффективны боярышника плодов экстракт + бузины черной цветков экстракт + валерианы лекарственной корневищ с корнями экстракт + зверобоя продырявленного травы экстракт, седативные фитосборы и фитоадаптогены.

Медикаментозное лечение назначают при аномальной стойкости эмоциональных и поведенческих нарушений, приводящих к серьезным проблемам в социальном функционировании с выраженными расстройствами социальной и психологической адаптации.

В этих случаях используют анксиолитики (этифоксин), адаптогены и препараты ноотропного действия с противотревожным эффектом (аминофенилмасляная кислота, гопантеновая кислота, глицин, магне В6).

При значительной выраженности и устойчивости тревоги в терапии возможно использование коротких курсов (1–2 мес) антидепрессантов, преимущественно серотонинергических (флувоксамин, сертралин), и небольших доз мягких нейролептиков противотревожного действия (хлорпротиксен, сульпирид, алимемазин).

Для купирования тревожного возбуждения, ночных страхов и нарушений сна используют транквилизаторы бензодиазепинового ряда коротким курсом.

Выбор препаратов и возрастные дозы представлены в разделе «Смешанные расстройства поведения и эмоций» (F92).

Оценка эффективности лечения

Результаты лечения оценивают по стойкости купирования тревожно-фобических и поведенческих проявлений в сочетании с улучшением межличностных контактов и социально-психологической адаптации ребенка.

Осложнения и побочные эффекты лечения

См. раздел «Смешанные расстройства поведения и эмоций»(F92).

Ошибки и необоснованные назначения

Частые ошибки заключаются в недооценке глубины и выраженности эмоциональных нарушений (это может привести к неадекватной терапии с запоздалым назначением лекарственных средств), использовании препаратов в форме монотерапии, преждевременном прекращении медикаментозного лечения без закрепления полученного эффекта и неправильном подборе доз препаратов без достаточного учета возрастных особенностей.

Прогноз

Существует ряд эмпирических доказательств преходящего при взрослении ребенка характера клинических проявлений эмоциональных расстройств, начало которых специфично для детского возраста. При адекватной терапии и своевременном начале лечения большинство форм эмоциональных нарушений, относящихся к данной рубрике, обычно имеют более благоприятный прогноз, чем эмоциональные и невротические расстройства из других разделов МКБ-10.

Расстройства социального функционирования, начало которых характерно для детского и подросткового возраста

Данная гетерогенная группа объединяет разнообразные по этиологии, патогенезу и проявлениям расстройства с началом в детском возрасте, ведущий признак которых заключается в нарушении социального поведения.

Основанием для выделения этой группы в самостоятельную рубрику, не имеющую аналогов в других разделах современных классификаций, служит решающая роль возникающих в период роста и препятствующих нормальному развитию ребенка неблагоприятных средовых факторов, действие которых накладывается на преимущественный возрастной тип нервно-психического реагирования, что и определяет реактивное формирование стойких нарушений социальных взаимосвязей ребенка как проявление патологического ответа на искажение или лишение адекватных средовых условий развития.

Для данной группы расстройств характерны специфические парциальные и изменчивые нарушения социального функционирования, при которых возникающие клинически значимые эмоциональные и поведенческие расстройства не связаны с конституционально-биологически обусловленным общим дефицитом или тотальным искажением развития социальных функций. Признаки нормального интеллектуального и речевого развития у этих детей в некоторых случаях сочетаются с выраженными личностными особенностями в виде социальной тревожности и тормозимых черт характера.

Как клинико-диагностическая категория данная группа расстройств достаточно широко признана специалистами. Тем не менее, сохраняется неопределенность относительно выделения диагностических критериев, существуют разногласия касательно наиболее подходящего названия, рубрификационного подразделения и синдромальных границ входящих в данную группу психических нарушений.

Эпидемиология

Общая оценка распространенности расстройств социального функционирования в детском возрасте затруд-

нена в силу клинической неопределенности и размытости диагностических критериев входящих в нее нарушений. По результатам некоторых эпидемиологических исследований, включенный в данную рубрику элективный мутизм — сравнительно редкое состояние, распространенность которого среди детей и подростков составляет от 0,02 до 1% с примерно равным распределением по полу.

Различные варианты расстройства привязанностей крайне редко встречаются в общей популяции (примерно 0,8% на 1000 детей), однако, по некоторым оценкам (преимущественно ретроспективным), их распространенность доходит до 8–35% среди детей из групп риска (воспитанники интернатов и домов ребенка, приемные дети и др.). Кроме того, дети с расстройством привязанностей относительно редко попадают в поле зрения психиатра в связи с необоснованным пренебрежением к клиническим проявлениям данного состояния.

Классификация

Психические расстройства данной диагностической категории по МКБ-10 подразделяют на следующие формы.

- F94.0. Элективный мутизм.
- F94.1. Реактивное расстройство привязанностей в детском возрасте.
- F94.2. Расстройство привязанностей в детском возрасте по расторможенному типу.
- F94.8. Другие расстройства социального функционирования в детском возрасте.
- F94.9. Расстройство социального функционирования в детском возрасте неуточненное.

Этиология и патогенез

Как полагают большинство исследователей, решающую роль в этиологии психических нарушений, относящихся к данной группе расстройств, играют специфические неблагоприятные средовые факторы, общая характеристика которых заключается в депримирующем

[illegible]

Ведущее значение в [illegible] ность указанных факторов [illegible] ошибок в воспитании с неадекватностью [illegible] и различных форм [illegible] го обращения до полного пренебрежения возрастными витальными и эмоциональными потребностями детей) во многом предопределяют особенности [illegible] ских проявлений как в виде нарушений социального поведения у ребенка [illegible] и в виде возникновения симптомов нарушения привязанности.

Помимо негативных социальных ситуаций, провоцирующих [illegible] циальной тревожности, отторжения или появление протестного реагирования у детей с элективным мутизмом в раннем возрасте нередко наблюдается [illegible] или иная степень задержки речевого развития и нарушения артикуляции, а также эмоциональные или физические травмы. Определенное значение исследователи придают материнской гиперопеке.

Реактивное расстройство привязанностей у детей до 5 лет часто возникает в связи с грубой неадекватной заботой о ребенке, что может принимать формы жестокого обращения или пренебрежения основными нуждами детей, враждебных действий по отношению к ребенку или отсутствия заботы о нем с постоянным игнорированием обращений ребенка.

В этиологии расторможенного расстройства привязанностей, наиболее часто встречаемого у детей, лишенных родителей и воспитывающихся в сиротских учреждениях с младенчества (следует отметить, что расстройство может сформироваться и в других ситуациях), главную роль играет стойкое отсутствие возможности развивать избирательные эмоциональные привязанности, определяемые как институциональный синдром вследствие чрезмерно частых перемен воспитателей или многочисленных смен приемных семей в первые годы жизни ребенка.

Также есть основания полагать, что умственная отсталость у родителей, отяг-

ствие у них навыков заботы о ребенке, помещение в детское учреждение, повторные длительные госпитализации или частая смена места жительства могут повышать вероятность развития данного вида нарушений.

Клинические признаки и симптомы

Основные клинические проявления объединены вокруг различных реактивно возникающих нарушений соответствующего возрасту социального поведения, к которым при длительном персистировании условий, мешающих нормальному развитию ребенка, присоединяются симптомы нарушения привязанности.

Элективный мутизм. Ведущим клиническим признаком, характеризующим нарушение социальных взаимоотношений и приводящим к выраженным формам социальной дезадаптации, служит постоянная эмоционально обусловленная избирательность общения с отсутствием речевого контакта в четко определенных ситуациях (школа, незнакомые люди и др.) при наличии адекватной речи в семье или с близкими друзьями (могут также встречаться противоположные модели общения). В большинстве случаев характерно сочетание с определенными личностными особенностями со склонностью к возникновению реакций пассивного протеста и эмоциональными нарушениями в виде усиления застенчивости и социальной тревожности с аутистикоподобным поведением.

Реактивное расстройство привязанностей характеризуется боязливостью, амбивалентностью реакций при воссоединении и разлуке, повышенной настороженностью и избеганием контакта со сверстниками (реакция на изменение средовых условий в младенческом и раннем детском возрасте). В тяжелых случаях при пролонгированном действии депривационных факторов возможны серьезные нарушения физического благополучия (например, частые заболевания) и задержка или остановка роста. Наблюдаемые при этом [illegible], потерявший взгляд, безучастность с эпизодами агрессии или аутоагрессии, печальная заторможенность с отсутствием реакции на утешение, выраженное снижение интереса к играм и общению с детьми позволяют обоснованно говорить о присоединении атипичного депрессивного компонента.

Аномальное социальное функционирование **при расстройстве привязанностей по расторможенному типу** в возрасте около 2 лет определяется диффузным, несфокусированным, назойливо привязчивым стремлением цепляться за взрослых и испытывать постоянный тактильный контакт. К 4 годам симптоматика сменяется неразборчиво дружественным, претендующим на привлечение внимания поведением, вследствие чего нарушается социальное взаимодействие, формируются плохо модулированные и малодоверительные отношения со сверстниками. Отличительные особенности — устойчивость данного поведения, несмотря на заметные позитивные изменения в окружающей обстановке, и частое сочетание с другими эмоциональными и поведенческими расстройствами.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз устанавливают на основании характерной клинической картины по МКБ-10. При этом необходимо исключить грубые тотальные нарушения умственного и эмоционального развития, практически не связанные с изменением средовых условий и распространяющиеся на все сферы функционирования. Основная диагностическая опора — сохраняющаяся у детей потенциальная способность к социальному взаимодействию и откликаемости.

Обязательный критерий — наличие на ранних возрастных этапах патогенных средовых условий, обусловливающих реактивно возникающий стойкий аномальный тип социальных взаимоотношений, препятствующий нормальному развитию ребенка.

[illegible] умственного умственного умственного [illegible] при помещении [illegible] среду воспитания, нередко [illegible] в отличие от встречающихся у нормальных детей ненадежности характера их избирательных привязанностей к одному из родителей, выявляемых в различных социальных ситуациях и не ограничиваются диадной связью с конкретным лицом, осуществляющим заботу о ребенке.

Сам по себе факт пребывания ребенка в сиротском учреждении или жестокое обращение с пренебрежением нужды детей не могут быть основаниями для постановки диагноза при недостаточном соответствии диагностическим критериям.

В соответствии с критериями МКБ-10, стойкое нарушение социальных взаимосвязей у ребенка (длительностью не менее 4 нед), характеризуемое избирательностью речевого общения в зависимости от социальных условий при наличии нормального уровня понимания и способности к адекватному для возраста пользованию речью, соответствует элективному мутизму (F94.0).

Аномальные модели социальных реакций у ребенка в первые годы жизни, возникающие при существенном изменении условий воспитания и заботы о ребенке, характеризуемые парадоксальным реагированием со стойким нежеланием вступать в контакт или поддерживать общение с окружающими, соответствуют диагностическим критериям реактивного расстройства привязанностей в детском возрасте (F94.1).

Особые проявления стойкого аномального социального функционирования у детей в возрасте до 5 лет, обусловленного пребыванием преимущественно в сиротских учреждениях и включающего грубую недостаточность развития избирательных эмоциональных привязанностей (малодифференцированное эмоциональное отношение к окружающим с неразборчиво дружеским поведением) с тенденцией к сохранению даже при позитивных изменениях в окружающей обстановке, входят в рубрику «Расстройство [illegible] в детском возрасте по растормо[illegible] типу» (F94.2).

Рубрика «Другие расстройст[illegible] ного функционирования в дет[illegible] ге» (F94.8) включает нарушения [illegible] ного функционирования с замед[illegible] и вторичной аутизацией вследст[illegible] достаточной социальной компете[illegible]

Рубрика «Расстройство соци[illegible] функционирования в детском в[illegible] неуточненное» (F94.9) включает нар[illegible] ния при отсутствии достаточных у[illegible] ний на их связь с неадекватной за[illegible] о ребенке и отсутствии клинически [illegible] ченных психических нарушений, кот[illegible] емых в других рубриках МКБ-10.

Дифференциальная диагностика

Различные проявления мутизма наблюдаются при детском аутизме и детской шизофрении, для которых, помимо речевых нарушений (включая полное отсутствие речевого контакта с окружающими, не связанное с изменением средовых условий), характерно качественное нарушение способности к социальному взаимодействию (отсутствие потребности в контактах), наличие признаков общего расстройства развития с распространением на все сферы функционирования, а также наличие регрессивно-кататонической и другой психопатологической симптоматики, дающей основание для диагностики основного расстройства.

Утрата речи при неврологических заболеваниях обычно не встречается в изолированном виде и сопровождается типичными для органического процесса постепенно нарастающими симптомами и неврологическими признаками. Замедление и искажение формирования речи также возникает у детей с нарушениями слуха в первые годы жизни и приводит к грубому недоразвитию прежде всего фонематической стороны речи (смазанность произношения, своеобразное татирование и др.).

Транзиторный мутизм в структуре аффективно-шоковых реакций или гипертревожных проявлений у детей младшего

нарушения или часть тревожного расстройства у детей, вызванного разлукой, следует кодировать соответственно рубриками F43.0 и F93.0.

В некоторых случаях определенные трудности возникают при отграничении элективного мутизма от истерических форм реагирования с теми или иными речевыми нарушениями (преходящий тотальный мутизм, афония, искаженное произношение слов и др.). Для последних характерны личностные особенности с эгоцентризмом и стремлением быть в центре внимания, постоянное манипулятивное поведение с условной желательностью явлений мутизма, быстро исчезающего при удовлетворении требований больного.

При установлении диагноза того или иного варианта расстройства привязанности необходимо проявлять осторожность в случае отсутствия доказательств пребывания ребенка в неадекватных средовых условиях. Расторможенность в социальных отношениях с импульсивным нарушением социальных правил у детей с синдромом гиперактивности и дефицита внимания иногда имеет внешнее сходство с расстройством привязанностей в детском возрасте по расторможенному типу, но при этом отсутствуют соответствующие анамнестические данные, качественные нарушения контактов со сверстниками и специфические симптомы нарушения привязанности.

Клинические рекомендации

Важный фактор эффективности комплексной терапии расстройств социального функционирования с началом, специфическим для детского и подросткового возраста, — своевременная диагностика и обеспечение благоприятных средовых условий для развития ребенка.

Основные усилия должны быть направлены на изменение ситуации и работу с ближайшим окружением (родными), воспитателями в детских садах, школьными учителями и с самим пациентом. Выбор терапии определяется структурой нарушений и строится на основе сочетания в первую очередь лечебно-педагогических и психотерапевтических методов.

Медикаментозное лечение применяют для купирования сопутствующих эмоциональных и поведенческих расстройств, проводят его строго по показаниям под динамическим контролем психического состояния. При наличии тревожного компонента целесообразно включение в терапию анксиолитиков или коротких курсов бензодиазепиновых транквилизаторов для купирования тревоги и страха При выраженности депрессивного компонента показано назначение антидепрессантов сбалансированного действия, в случае преобладания оппозиционных форм поведения и при выраженном негативизме — нейролептиков с седативными свойствами (тиоридазин, хлорпротиксен, перициазин) в небольших дозах (*см. раздел «Смешанные расстройства поведения и эмоций»*).

Оценка эффективности лечения

Результаты лечения оценивают по стойкости купирования эмоциональных и поведенческих проявлений, степени обратного развития осложняющей симптоматики, выраженности улучшения социального функционирования, межличностных контактов, уровня социальной компетентности и социально-психологической адаптации ребенка.

Осложнения и побочные эффекты лечения

См. раздел «Смешанные расстройства поведения и эмоций».

Ошибки и необоснованные назначения

Не оправданны выбор медикаментозной терапии как основного метода лечения, назначение препаратов из группы

больших нейролептиков для купирования поведенческих нарушений и преждевременное прекращение медикаментозной терапии без закрепления полученного терапевтического эффекта.

Прогноз

Адекватная терапия элективного мутизма, как правило, приводит к нормализации состояния и уменьшению риска хронификации данного типа нарушения социального поведения.

Прогноз при реактивном расстройстве привязанностей в детском возрасте в большинстве случаев благоприятен (с явной тенденцией к обратимости формирующихся нейродинамических сдвигов) и обнаруживает особую зависимость от длительности действия неадек средовых условий развития, в значи ной степени определяющих сто и глубину искажения эмоциона левой сферы ребенка с заострением ностных особенностей.

Расстройство привязанностей в дет возрасте по расторможенному типу им относительно менее благоприятный гноз, определяемый сохраняющейся при позитивных изменениях окруж щей обстановки тенденцией к фикси нарушенных паттернов социального модействия, в последующем приводящ к стойкой задержке психического разви с преобладанием признаков своеобразн инфантилизма, а также к выражен трудностям адаптации в зрелом возраст что ограничивает возможности эффекти ной курации данной категории больных

Тикозные расстройства

Группа тикозных расстройств включает психические нарушения с началом в детском возрасте, ведущий клинический признак которых заключается в наличии какой-либо разновидности тиков в сочетании с теми или иными нарушениями социальной адаптации. Клинические особенности, степень тяжести и длительность тикозных расстройств отличаются огромным многообразием от простых транзиторных тиков до тяжелых и склонных к хроническому инвалидизирующему течению комбинированных тиков в рамках синдрома Жиль де ла Туретта. Существует неопределенность в рассмотрении тикозных расстройств как крайних полюсов континуума усложняющихся клинических проявлений или как принципиально различных клинических состояний.

Эпидемиология

Данные о распространенности тиков у детей довольно сильно расходятся. Преходящие тики встречаются у 10–24% детей. При этом необходимо учитывать, что тикозные расстройства часто наблюдаются в структуре клинических проявлений других заболеваний детского возраста.

Распространенность хронических тиков в популяции составляет около 1,6%, а в виде синдрома Жиль де ла Туретта — 0,05%. Во всех возрастных группах тикозные расстройства чаще отмечаются у представителей мужского пола.

Классификация

Психические расстройства, входящие в данную диагностическую категорию, по МКБ-10 в зависимости от длительности и характера сочетания клинических признаков подразделяют на следующие подрубрики.

- F95.0. Транзиторное тикозное расстройство.
- F95.1. Хроническое двигательное и голосовое тикозное расстройство.
- F95.2. Комбинированное голосовое и множественное двигательное тикозное расстройство (синдром Жиль де ла Туретта).
- F95.8. Другие тикозные расстройства.
- F95.9. Тикозное расстройство неуточненное.

[illegible] ГАМК-[illegible]

[illegible] от дисфункции [illegible] структур (нескольких [illegible] нарушение процессов диф[illegible] лобных отделов [illegible] регулиру[illegible] дофамином. На[illegible] дофаминергической системе [illegible] с различными факторами, такими как генетически обусловленная недостаточность обмена дофамина, патология внутриутробного развития вследствие гипоксии, инфекций, родовой травмы. Также есть указания на связь предрасположенности к развитию тиков со стрептококковой инфекцией у детей. Определенную провоцирующую роль может играть воздействие различных стрессовых факторов. Положительные и отрицательные эмоциональные переживания способны усиливать выраженность тиков.

Появление тиков — типичный, иногда единственный клинический симптом сопровождаемых испугом невротических реакций на ранних этапах развития ребенка. Это отражение преобладающей возрастной формы патологического нервно-психического реагирования. Как правило, тики не переживаются ребенком как чуждые, возникают на основе различных целесообразных защитных действий, чаще рефлекторных (моргание при попадании в глаз инородного тела или конъюнктивите, облизывание губ при их сухости и др.), в дальнейшем утрачивающих первоначальный защитный характер.

Как полагают, в основе синдрома Жиль де ла Туретта лежит наследственно обу[illegible] синаптическая дисфункция [illegible] к нарушениям модуляции [illegible] активности в субкортикальных системах, при которой поражаются различные отделы мозга (базальные ганглии, фронтальная кора, лимбическая система, таламические структуры). Тем не менее доказательства данной теории, одна[illegible] ко, отсутствуют. На органическую природу синдрома Жиль де ла Туретта могут указывать отдельные неврологические симптомы и неспецифические изменения на электроэнцефалограмме, выявляемые у 20–50% пациентов. Конкордантность синдрома Жиль де ла Туретта у однояйцевых близнецов составляет 50%. Наличие тикозных расстройств в семейном анамнезе обнаруживают у 25–50% всех обследованных, в связи с чем была выдвинута гипотеза об аутосомно-доминантном наследовании в таких семьях.

Клинические признаки и симптомы

Тик — облигатный для данной группы расстройств клинический признак. Это непроизвольное быстрое повторяющееся неритмичное движение (обычно вовлекающее ограниченную группу мышц) или голосовая продукция, которые возникают внезапно и не служат определенной цели, переживаются как неодолимые, но обычно могут быть подавлены на некоторое время и исчезают во время сна.

Тики условно подразделяют на простые и сложные, хотя границы между ними определены недостаточно четко. Простые двигательные тики включают мигание, моргание, гримасничанье, пожимание плечами и др. Простые вокальные тики проявляются в виде откашливания, фырканья, шмыганья или шипения. К сложным двигательным тикам относят удары по себе, подпрыгивание, подскакивание на одной ноге. Обычный комплекс для сложных голосовых тиков — повторение специфических слов, иногда использование социально неприемлемых (часто непристойных) слов (копролалия) и повторение своих собственных звуков

или слов (палилалия). Тики у детей часто встречаются как относительно изолированный феномен, но нередко сочетаются с широким спектром эмоциональных и поведенческих нарушений.

Синдром Жиль де ла Туретта представлен сочетанием множественных моторных тиков с одним или несколькими голосовыми тиками. Вокализмы бывают разнообразными: внезапные повторные звуки, откашливание, звуки, напоминающие похрюкивание, а также употребление неприличных слов и фраз. Иногда присоединяется жестовая эхопраксия, которая также может носить неприличный характер (копропраксия). Начало заболевания почти всегда относится к детскому или подростковому возрасту.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагностику того или иного варианта тиков осуществляют при наличии общих критериев тикозного расстройства, характерной клинической картины в соответствии с критериями МКБ-10 и нарушений в одной или нескольких сферах социального функционирования ребенка. Рекомендована консультация невролога, ревматолога. В качестве дополнительного обследования при тиках назначают электроэнцефалографию, МРТ и эхоэнцефалографию.

Транзиторное тикозное расстройство как наиболее частую разновидность тиков, обычно имеющих форму мигания, гримасничанья или подергивания головы, по МКБ-10 диагностируют на основании наличия общих критериев тикозного расстройства при их длительности не более 12 мес (F95.0).

Хроническое двигательное или голосовое тикозное расстройство характеризуется наличием множественных двигательных или голосовых тиков, но не их одновременного сочетания; длительность расстройства превышает 12 мес (F95.1).

Комбинированное голосовое и множественное двигательное тикозное расстройство (синдром Жиль де ла Туретта) характеризуется сочетанием множественных двигательных тиков и одного или более голосовых тиков со взрывчатыми, повторяющимися вокализациями (не всегда возникающими одновременно) с преимущественным развитием двигательных тиков перед голосовыми и тенденцией к сохранению в зрелом возрасте (F95.2).

Диагнозы **«Другие тикозные расстройства»** и **«Тикозное расстройство неуточненное»** ставят при наличии общих критериев тикозного расстройства, когда клинические признаки не полностью удовлетворяют критериям для вышеперечисленных тикозных расстройств (F95.8) или не уточнена определенная подрубрика (F95.9).

Дифференциальная диагностика

Основной диагностический признак, отграничивающий тики от других двигательных нарушений (хореиформных, атетоидных, миоклонических движений), возникающих при неврологических расстройствах (хорея Хантингтона, паркинсонизм, болезнь Уилсона и др.), — внезапный, быстрый, неритмичный, преходящий и ограниченный характер движений, возникающих при отсутствии характерной дополнительной неврологической симптоматики. Для тикозного расстройства характерны также повторяемость движений, их исчезновение во время сна, относительная произвольность, с которой они могут быть вызваны или подавлены.

Отсутствие ритмичности позволяет дифференцировать тики от стереотипных повторяющихся движений (яктаций) при умственной отсталости. Двигательные стереотипии при некоторых формах аутизма и шизофрении могут напоминать тикозные расстройства и отличаются от последних более сложным, разнообразным, манерным с элементами вычурности характером движений и наличием соответствующей основной симптоматики.

При синдроме Ретта, в отличие от тиков, стереотипные движения руками («мытье рук», круговые движения и др.)

наблюдаются одновременно с тиками (после периода нормального развития) приобретенных навыков и приводят впоследствии в дальнейшем неврологическим симптомам.

Тики разграничивают с навязчивыми движениями, которые, в отличие от тиков, носят ритуальный характер и служат определенной цели, включая временное устранение тревоги или своеобразного эмоционального дискомфорта. При сочетании тиков и навязчивых движений в детском возрасте их дифференциация бывает затруднена. Дополнительный клинико-динамический критерий — установленное постоянство «сквозного синдрома» с сохранением ведущего синдрома навязчивостей на всем протяжении обсессивно-компульсивного расстройства, что не свойственно, например, синдрому Жиль де ла Туретта. При развернутых проявлениях последнего почти всегда наблюдается обсессивно-компульсивная активность, которая напоминает иногда сложные тики с вовлечением нескольких мышечных групп, но определяется конкретной целью, имеющей для больного кажущуюся целесообразность (касание некоторых предметов или поворачивание определенное число раз).

Насильственные, истинно компульсивные гиперкинезы (смех, плач и др.) при органических заболеваниях головного мозга не доступны, в отличие от тиков, критике и сознательному контролю, не имеют аффективного компонента, монотонны, не сопровождаются переживаниями чуждости и болезненности.

Тикозные расстройства следует отличать также от патологических привычных действий с компонентом навязчивости (выдергивание волос, обкусывание ногтей, щелканье пальцами, сосание кончика ручки и др.), которые не переживаются как чуждые и непроизвольные (наоборот, дети часто говорят о желании их совершать).

Клинические рекомендации

Эпизодические тики могут наблюдаться у практически здоровых детей с тормозными чертами характера [illegible] явление, не требующее назначения [illegible] или купировался с изменением психотравмирующей ситуации.

В лечении клинически значимых тикозных расстройств, сопровождающихся нарушениями социальной адаптации, используют комплексный подход, основанный на сочетании лекарственной терапии с психотерапией, психокоррекционными, включая лечебно-педагогические, и другими методами лечения. Психотерапевтические мероприятия должны включать семейную, поведенческую и игровую терапию, направленную на устранение или сглаживание тех или иных психотравмирующих моментов и коррекцию воспитательного подхода к ребенку в семье. Первостепенное значение имеет создание у ребенка эмоционально заряженных новых интересов и увлечений. Показано также использование психообразовательного подхода в работе с родителями и ребенком.

Предпочтительно амбулаторное лечение, однако при выраженности и длительности тикозных расстройств, сопровождаемых эмоциональными и поведенческими нарушениями, а также при наличии серьезных побочных эффектов или при стойкой неэффективности предшествующей терапии, показано стационарное лечение.

Выбор лекарственных средств зависит от структуры, длительности и тяжести нарушений, а также от наличия осложняющей симптоматики. При слабовыраженных впервые возникших простых тиках с целью общей седации используют физиотерапевтические методы (седативные ванны, электросон, массаж и др.). Эффективны боярышника плодов экстракт + бузины черной цветков экстракт + валерианы лекарственной корневищ с корнями экстракт + зверобоя продырявленного травы экстракт, седативные фитосборы и фитоадаптогены. При наличии признаков невропатической конституции или органической «почвы» целесообразно назначение аминофенилмасляной кислоты

(у детей младше 8 лет по 125 мг/сут, старше 8 лет — 500–750 мг/сут).

При аномальной стойкости и усложнении структуры тиков, приводящих к серьезным проблемам в социальном функционировании, препаратами первого выбора с позиций доказательного подхода следует считать нейролептики, регулирующие работу дофаминергической системы (в частности, путем блокирования постсинаптических D_2-рецепторов). Эффективность данной группы препаратов в отношении лечения тиков была доказана многочисленными исследованиями. Для нивелирования побочных явлений и предотвращения осложнений применение нейролептиков начинают с малых доз, постепенно их повышая. Предпочтительны монотерапия и выжидательная тактика после смены лекарственного средства или увеличения дозы (не менее 2 нед, кроме случаев, когда возникают выраженные побочные эффекты).

Из группы типичных нейролептиков наиболее эффективным признан галоперидол. На фоне лечения галоперидолом до 80% больных обнаруживают положительный эффект, однако длительное улучшение удается поддерживать лишь у 20–30%. Начальная доза в детском возрасте составляет 0,25 мг/сут, в подростковом возрасте — 0,5 мг/сут. Дозу постепенно увеличивают в течение 1–2 нед до наступления терапевтического эффекта, которого обычно удается достичь у детей на дозе 1,5 мг/сут, у подростков — 5–15 мг/сут.

Из других препаратов этой группы, уступающих галоперидолу по терапевтической эффективности, но отличающихся меньшей выраженностью серьезных побочных эффектов, включая экстрапирамидные расстройства, следует отметить флуфеназин (начальная доза 1–2 мг/сут, терапевтическая доза 5 мг/сут в детском возрасте и 10 мг/сут в подростковом возрасте) и пимозид** (от 1 мг/сут в детском возрасте до 3 мг/сут в подростковом возрасте).

Из группы атипичных нейролептиков в отношении лечения тиков наиболее изучен и доказанно эффективен риспе·ридон (1 мг/сут в детском возрасте, 2–4 мг/сут в подростковом возрасте). Применяют для лечения тиков у детей и другие атипичные нейролептики — зипрасидон (в суточной дозе от 80 до 160 мг/сут), оланзапин (5–10 мг/сут), кветиапин (50–200 мг/сут), арипипразол (5–10 мг/сут).

К этой же группе относят селективные антагонисты D_2-рецепторов с низким антипсихотическим действием — сульпирид (от 50 мг/сут в детском возрасте до 100 мг/сут в подростковом возрасте), тиаприд (от 50–100 мг/сут в детском возрасте до 300 мг/сут в подростковом возрасте).

При стойкой неэффективности проводимой терапии, тяжести и выраженности тиков, затрагивающих многочисленные группы мышц, показано комбинированное применение галоперидола с клоназепамом (детям до 12 лет — по 0,5 мг) или нормотимиками (карбамазепин в возрастных дозах) в сочетании с диуретиками (ацетазоламид, гидрохлоротиазид + триамтерен) и цереброваскулярными препаратами (циннаризин, этилметилгидроксипиридина сукцинат, винпоцетин).

В особо трудных случаях, при сочетании тиков с обсессивно-компульсивной симптоматикой (в частности, при синдроме Жиль де ла Туретта), используют комбинации нейролептиков с относительно высокими дозами антидепрессантов, обладающих доказанной антиобсессивной активностью (флувоксамин с 8 лет по 50–100 мг/сут, у подростков до 200 мг/сут; ***сертралин*** от 50 мг/сут у детей до 150–200 мг/сут у подростков, кломипрамин в суточной дозе от 50 мг в детском возрасте до 75–150 мг в подростковом возрасте).

Определенная доказательная база существует также для использования, особенно при сочетании тиков с гиперкинетическими расстройствами, стимуляторов постсинаптических α_2-адренорецепторов и центральных имидазолиновых рецепторов — клонидина и гуанфацина (начальная доза для детей — 0,025 мг/сут внутрь с последующим увеличением до 0,05–0,45 мг/сут).

Оценка эффективности лечения

Основные критерии эффективности лечения тикозных расстройств — значительное и стойкое редуцирование тиков и обратное развитие осложняющей симптоматики, улучшение социального функционирования с нивелированием школьной и социальной дезадаптации. У 60–70% пациентов тики хорошо поддаются медикаментозному лечению в структуре комплексной терапии.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Возникновение осложнений и побочных эффектов терапии возможно при индивидуальной непереносимости, парадоксальном реагировании, несоблюдении возрастных доз, плохой сочетаемости препаратов.

Наиболее частые побочные явления, связанные с применением типичных нейролептиков, — головная боль, сонливость, повышенная утомляемость, головокружение, нарушение концентрации внимания, неясность зрения, экстрапирамидные симптомы (тремор, ригидность, акатизия, острая дистония), злокачественный нейролептический синдром (гипертермия, мышечная ригидность, нарушения сознания).

При использовании атипичных нейролептиков часты осложнения со стороны эндокринной системы: галакторея, гинекомастия, нарушение менструального цикла, увеличение массы тела, гипергликемия и обострение существовавшего ранее сахарного диабета. Появление осложнений и побочных эффектов требует повторной оценки состояния с коррекцией дозы, заменой препарата или назначением корректоров экстрапирамидных симптомов.

Ошибки и необоснованные назначения

Можно отметить следующие возможные ошибки.

- Отсутствие ступенчатой тактики в назначении лекарственной терапии («мягкие» препараты на начальных этапах с переходом к «сильным» препаратам при неэффективности терапии).
- Превышение возрастных доз препаратов или использование неоправданно низких доз.
- Частая смена терапии с отсутствием выжидательной тактики, необходимой для развития терапевтического эффекта
- Недостаточное назначение корректоров при использовании нейролептической терапии с развитием нейролептических побочных эффектов.
- Преждевременное прекращение медикаментозной терапии без закрепления полученного терапевтического эффекта

Прогноз

Тикозные расстройства имеют склонность к хроническому течению с возможным обострением в пубертатном периоде и сохранением симптоматики в зрелом возрасте. Прогноз зависит от возраста начала заболевания и локализации тиков. Для детей, заболевших в дошкольном и раннем школьном возрасте (6–8 лет) и имеющих ограниченную локализацию тиков (как правило, лицо), прогноз лучше (тики редуцируются в раннем подростковом возрасте), чем у больных, у которых тики охватывают конечности и туловище.

Другие эмоциональные расстройства и расстройства поведения, начинающиеся обычно в детском и подростковом возрасте

Данная рубрика охватывает гетерогенную группу психических нарушений с началом в детском возрасте от хорошо установленных относительно самостоятельных синдромов до специфических наборов симптомов с сомнительной нозологической и синдромальной валидностью, которые сочетаются с наличием психосоциальных проблем и не могут быть отнесены к другим диагностическим категориям.

В традиционном клиническом понимании некоторые из этих расстройств представляют собой определенные формы реактивных состояний в детском возрасте (системные неврозы), выделенные из общей группы психогенных заболеваний вследствие преобладания на младших возрастных этапах элементарных соматовегетативных и психомоторных (в том числе речедвигательных) нарушений над собственно эмоциональными.

Эпидемиология

Большинство расстройств, относимых к этой рубрике, достаточно часто встречается в детском возрасте, что связано с преобладающей ролью на ранних возрастных этапах соматовегетативного и психомоторного уровней патологического реагирования.

Распространенность неорганического энуреза составляет в возрасте 5 лет 10%, в возрасте 10 лет — около 5%, в старшем подростковом возрасте — 1%; во всех возрастных группах преобладают лица мужского пола. Неорганический энкопрез встречается до 10 раз реже — у 1–5% детей, при этом нередко сочетается с энурезом (в 1/3 случаев); среди пациентов также преобладают мальчики.

Поедание несъедобного (пика) в младенчестве и раннем возрасте встречается, по разным данным, у 10–32% детей 1–6 лет (независимо от пола).

Распространенность заикания в детском возрасте составляет 5–8%; в 3 раза чаще заикание встречается у мальчиков, чем у девочек. Кратковременное, преходящее заикание наблюдается примерно у 4% детей. Расстройство развивается чаще всего в возрасте 3–5 лет, когда происходит усложнение фразовой речи, связанное с интенсивным формированием мышления. Однако возникновение заикания возможно и в более

раннем возрасте в период становления речи — в 2–3 года.

Расстройство питания в младенчестве и детстве — первая проблема с одинаковой частотой среди девочек и мальчиков. Примерно у 30% четырехлетних детей наблюдается нестабильное пищевое поведение. Распространенность подобных отклонений в дошкольном и младшем школьном возрасте составляет от 12 до 34%. Первичное снижение аппетита (невротическая анорексия) встречается у 20–22% учащихся первых классов и у 14% детей в возрасте 10 лет.

В грудном и раннем детском возрасте периодические стереотипии встречаются довольно часто — у 15–20% детей. У здоровых детей старше 3 лет стереотипные движения редки. Яктации (стереотипные ритмичные раскачивания) наблюдаются примерно у 4% детей в возрасте 10–11 лет.

Точных данных о распространенности других расстройств, относящихся к данной рубрике, нет, что во многом связано с нечеткостью дефиниций, клинической неоднородностью и размытостью диагностических критериев, входящих в нее нарушений.

Классификация

В соответствии с МКБ-10 к данной группе относят следующие расстройства.

- F98.0. Неорганический энурез.
- F98.1. Неорганический энкопрез.
- F98.2. Расстройство питания в младенчестве и детстве.
- F98.3. Поедание несъедобного (пика) в младенчестве и детстве.
- F98.4. Стереотипные двигательные расстройства.
- F98.5. Заикание.
- F98.6. Речь взахлеб.
- F98.8. Другие специфические поведенческие и эмоциональные расстройства, начинающиеся обычно в детском и подростковом возрасте.
- F98.9. Поведенческие и эмоциональные расстройства, начинающиеся обычно в детском и подростковом возрасте, неуточненные.

Этиология и патогенез

Крайняя клиническая неоднородность расстройств, входящих в данную рубрику, не позволяет говорить о единых этиопатогенетических механизмах их формирования. В качестве ведущих могут выступать социально-средовые, психогенные и конституционально-биологические факторы. Немаловажное значение придают генетически обусловленной слабости той или иной функциональной системы (например, регуляции мочеиспускания, речедвигательных механизмов), обнаруживаемой под влиянием стрессогенных факторов (в случае энуреза — до 20%).

Энурез. В этиологии невротического энуреза играют роль, помимо длительных психотравмирующих ситуаций в семье с эмоциональной депривацией и чрезмерно строгими требованиями к ребенку в плане соблюдения опрятности, и внутренние факторы, такие как черты тормозимости и тревожности, а также наличие резидуальной органической церебральной недостаточности. Другим значимым фактором следует считать генетическую предрасположенность. Примерно 70% пролеченных больных энурезом имеют родственников, у которых в детстве также наблюдался энурез. Конкордантность среди однояйцевых близнецов в два раза выше, чем среди двуяйцевых.

Функциональный энкопрез предположительно связан с недостаточным обучением навыкам дефекации и запорами, способными повлечь за собой нарушение сократительной функции кишечника. Недержание кала может быть обусловлено психогенным мегаколоном, когда дети в силу каких-то психологических причин (например, страха, зафиксированного в результате наказаний за неуместную дефекацию) длительно удерживают каловые массы произвольно или вынуждены это делать из-за болезненной дефекации, в результате чего вторично развивается расширение толстой кишки. Энкопрез может быть также результатом регрессии навыка дефекации, вызванного острыми

или хроническими психотравмирующими ситуациями, например в результате эмоционального потрясения.

Заикание. Первостепенное значение придают наличию острой или подострой психической травмы — сильный испуг, разлука с родителями, изменение жизненного стереотипа. Значение имеют также длительные внутрисемейные психотравмирующие ситуации (конфликты в семье, гиперопека) с неблагополучным речевым климатом, перегрузкой информацией, двуязычием, повышенной требовательностью к речи. Способствуют возникновению заикания невропатические состояния и семейная отягощенность речевой патологией (17,5–40% случаев).

Расстройства питания. Главная роль в развитии расстройства питания в младенчестве и детстве отводится различным психотравмирующим факторам (разлука с матерью, помещение в детское учреждение, частая смена воспитателей, обстановки и требований, недостаточное внимание к ребенку, физические наказания, шоковые и субшоковые психические травмы, рождение сестры или брата); предрасполагают к заболеванию невропатия, соматическая ослабленность, чрезмерная озабоченность родителей в отношении питания ребенка, перекармливание, использование отвлекающих от еды моментов. В результате всего этого, как предполагают, снижается возбудимость пищевого центра, формируется негативное отношение к еде.

Клинические признаки и симптомы

Клиническая картина определяется нарушениями деятельности одной из функциональных систем организма, нередко в сочетании с общеневротическими и поведенческими расстройствами. При некоторых нарушениях (энурез, энкопрез, заикание) вторично возникают эмоциональные и социальные проблемы, включающие низкую самооценку, чувство собственной неполноценности, ограничения в социальном плане, [illegible] трисемейные конфликты.

Для оценки наблюдаемого состояния как клинически значимого [illegible] из данной рубрики существ[illegible] признаки, как относительн[illegible] ванность проявлений [illegible] к симптомам более широкого п[illegible] ского расстройства (наприм[illegible] му), выраженность и тяжесть симптомов с появлением психосоциальных проблем, а также наличие специфич[illegible] возрастного несоответствия возн[illegible] симптоматики условно допустимым [illegible] ным границам развития ребенка (например, энурез не следует диагн[illegible] до 5 лет или при умственном возрасте до 4 лет).

Для неорганического энуреза (F98.0) решающий диагностический признак заключается в наблюдаемом с рождения или вторично возникающем вслед за периодом приобретенного контроля за мочевым пузырем (в возрасте 5–7 лет) непроизвольном упускании мочи (чаще ночью), что не соответствует интеллектуальному развитию ребенка и не является следствием отсутствия контроля за функцией мочевого пузыря, обусловленного каким-либо неврологическим нарушением или структурной аномалией мочевого тракта. Типично сочетание с другими невротическими проявлениями — эмоциональной лабильностью, раздражительностью, плаксивостью и др.

Неорганический энкопрез (F98.1) характеризуется повторяющимся непроизвольным или произвольным (намеренным) отхождением кала (обычно нормальной консистенции) с частотой не реже одного раза в месяц, возникающим при отсутствии аномалий и заболеваний нижнего отдела кишечника или сфинктера анального отверстия и вопреки приобретенному физиологическому контролю функции кишечника в местах, которые в данном социально-культуральном окружении для этой цели не предназначены.

Расстройство питания в младенчестве и детстве (F98.2) включает отказ от адекватной пищи и крайнюю привередливость при наличии умелого кормящего

[illegible] без тошноты или [illegible] кишечных заболеваний. Расстройство проявляется нежеланием ребенка есть, избирательным отношением к пище, рвотой во время еды, снижением настроения, капризами, плаксивостью [illegible] заболевания — до нескольких лет, возможно значительное снижение веса.

Поедание несъедобного (пика) в младенчестве и детстве (F98.3) характеризуется таким отличительным признаком, как стойкое питание непищевыми веществами (грязь, краска и др.), в том числе при нормальном интеллекте. Патологическим считается поглощение несъедобного [illegible] после 18 мес, когда дети обычно научаются у родителей самостоятельно различать пищу и непищевые субстанции. Обычно расстройство впервые обнаруживают между 12 и 24 мес, нередко оно сопровождается неразборчивостью в пище. Часто встречаются серьезные последствия расстройства — отравления, анемия, появление кишечных паразитов, дефицит цинка и железа, кишечная непроходимость и др.

Стереотипные двигательные расстройства (F98.4) включают произвольные, повторяющиеся, стереотипные, нефункциональные, часто ритмические движения, которые не связаны с каким-либо установленным психическим или неврологическим нарушением (раскачивание тела, качание головой и др.). Как вариант данного расстройства возможно стереотипное самоповреждающее поведение (повторяющиеся удары головой, шлепание по лицу, тыканье глаз, кусание рук и других частей тела).

Заикание (F98.5) характеризуется заметным нарушением плавности, слитности и темпо-ритмической организации речи с частым повторением или пролонгацией звуков, слогов или слов в форме специфических запинок. Нарушение связано с преобладанием на начальных этапах заболевания тонической судороги в дыхательно-вокальной мускулатуре с постепенным присоединением тонико-клонических судорог в артикуляционной мускулатуре. Часто значительно расстраивается речевое дыхание, возникают сопутствующие дополнительные движения в мышцах лица, шеи или в других частях тела. У детей более старшего возраста и подростков часто возникает страх речи — логофобия, который значительно усиливает заикание, что приводит к отказу отвечать на уроках и усилению выраженности школьной дезадаптации.

Речь взахлеб (**тахилалия**, **полтерия**, F98.6) как диагностическая подрубрика охватывает расстройства в виде ускорения темпа речи с нарушением ее плавности, но без повторений, в такой степени выраженности, что уменьшается понятность речи. Речь обычно неустойчивая и дизритмичная с быстрыми, резкими всплесками, обычно с нарушениями фразирования (перемежающиеся остановки и порывы речи с выговариванием групп слов, не имеющих отношения к грамматической структуре предложения).

Другие специфические поведенческие и эмоциональные расстройства, начинающиеся в детском и подростковом возрасте (F98.8), включают наборы симптомов в виде постоянного сосания пальца или языка, кусания ногтей, а также онихофагию, ковырянье в носу, чрезмерную мастурбацию, дефицит внимания без гиперактивности.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз устанавливают на основании диагностических указаний МКБ-10 в тех случаях, когда расстройства из этой рубрики выступают как относительно изолированные психопатологические феномены и сопровождаются психосоциальными нарушениями в значимых сферах социального функционирования ребенка.

При постановке диагноза учитывают хронологический и умственный возраст ребенка, выраженность и длительность нарушений. Выявленные расстройства не должны быть связаны с соматическим

заболеванием и аномалиями развития, или являться симптомом другого психического или неврологического расстройства. Неорганический энурез и энкопрез нередко сочетаются, в таком случае диагностическое предпочтение следует отдавать энкопрезу. Феномен поедания несъедобного у детей с умственной отсталостью требует использования кодов из раздела F70–F79.

Перечень необходимых стандартизованных диагностических обследований для выбора индивидуализированного варианта терапевтических воздействий представлен в разделе «Расстройства поведения» (F91).

Для исключения соответствующей патологии в некоторых случаях необходимы консультации интернистов (невролога, уролога, гастроэнтеролога). Иногда требуются расширенное логопедическое обследование, консультация педиатра, сурдолога, а также проведение инструментального обследования (МРТ, ЭЭГ, эхоэнцефалография, аудиография и другие исследования по показаниям).

Дифференциальная диагностика

Для отграничения от сходных психопатологических нарушений в детском возрасте, которые выступают в качестве симптомов в структуре клинических проявлений шизофрении, аутизма, умственной отсталости и других установленных эмоциональных и поведенческих расстройств, необходимо учитывать их неизолированный характер, а также наличие признаков общего расстройства развития и ведущей психопатологической симптоматики, соответствующей существующим диагностическим критериям и дающей основания для диагностики и кодирования основного расстройства.

При неорганическом энурезе и энкопрезе необходимо исключить возможные органические (структурные) причины нарушений и аномалии развития (аганглиозный мегаколон, расщелина позвоночника, трещины заднего прохода, аномалии строения мочевыводящих путей и др.), а также неврологические проблемы, инфекции желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы, последствия интоксикации или побочные эффекты лечения некоторыми лекарственными средствами (например, мочегонными препаратами).

Неорганический энкопрез не следует смешивать с реакциями протеста или психопатоподобным (гебоидным) поведением при шизотипических расстройствах у детей и подростков в виде намеренного несдерживания дефекации с пачканьем калом стен и предметов домашней обстановки или показыванием его окружающим. Некоторые из таких пациентов с этой целью даже сознательно извлекают кал из ампулы прямой кишки.

Заикание необходимо дифференцировать с нарушениями речи при гиперкинезах, особенно часто встречаемыми при торсионной дистонии. В последнем случае речь идет о гиперкинезе артикуляционной мускулатуры, что мешает четкости и плавности речи и несколько напоминает заикание. Спастическая дисфония — расстройство речи, подобное заиканию, но отличающееся наличием патологического паттерна дыхания.

Иногда дифференциальную диагностику проводят между заиканием и речью взахлеб. В первом случае речевые нарушения представлены изменениями ритма, темпа и плавности речи, связанными с судорогами мышц, участвующих в речевом акте, с частым повторением или удлиненным произношением звуков или слогов. Речь взахлеб характеризуется беспорядочными и дизритмичными речевыми паттернами без осознания больными своего недостатка, в то время как при заикании отношение к патологическим проявлениям бывает крайне болезненным.

Поглощение несъедобного (аллотриофагия) и поедание необычных и иногда потенциально опасных веществ (пищи для животных, мусора, употребление туалетной воды и др.) встречается у детей с выраженной задержкой психического развития или служит признаком, указывающим на стойкое извращение аппетита

[illegible] — шизофрения, синдром [illegible] и умственной отсталости. Иногда расстройство сопровождается [illegible] компульсивной гиперфагии (чрезмерное потребление в ущерб необычных субстанций), а также симптомом недоразвития какого-либо внутреннего органа (психосоматический дварфизм).

Стереотипные двигательные расстройства дифференцируют от тиков и обсессивно-компульсивных расстройств. В первом случае двигательные расстройства характеризуются произвольностью, ритмичностью, стереотипностью, иногда эгосинтонностью; движения при этом не имеют ритуальной (символической) значимости.

Клинические рекомендации

Важный фактор в лечении эмоциональных и поведенческих расстройств, начинающихся обычно в детском и подростковом возрасте, — ранняя диагностика и своевременное лечение с использованием комплексного подхода. Чаще всего лечение проводят амбулаторно.

Каждый конкретный случай требует оценки соотношения социально-средовых, психогенных и конституционально-биологических факторов, участвующих в формировании расстройства. Приоритетные направления в терапии зависят от выраженности и длительности нарушений, психосоциальной ситуации, глубины и стойкости социальной дезадаптации. Предпочтение отдают психосоциальным, психотерапевтическим (включая семейную терапию) и психокоррекционным мероприятиям, а также научению и поведенческим методам. При терапии заикания немаловажное значение имеют специфические логопедические занятия.

Объединение в одну группу крайне гетерогенных расстройств, относящихся к данной рубрике, достаточно условно и основано на наличии внешних физиологических и поведенческих проявлений. В связи с этим трудно выделить общие принципы медикаментозного лечения расстройств данной группы, сохраняющего преимущественно симптоматическую направленность.

Медикаментозное лечение носит щадящий характер. Его цель заключается в симптоматическом устранении проявлений и купировании сопутствующих эмоциональных и поведенческих нарушений. Фармакотерапия включает препараты с анксиолитическим и мягким седативным действием в сочетании с общеукрепляющей терапией (см. раздел *F92 «Смешанные расстройства поведения и эмоций»*).

С целью симптоматического лечения энуреза показало свою эффективность сочетание режимных моментов (определенная диета, подъемы ночью и др.) с назначением оксибутинина — препарата, снижающего тонус гладкой мускулатуры мочевого пузыря.

> ***Оксибутинин** детям старше 5 лет по 5 мг 2–3 раза в сутки.*

При неэффективности проводимой терапии имеет доказанный терапевтический эффект применение перед сном трициклических антидепрессантов (амитриптилин, кломипрамин, имипрамин) в возрастных дозах от 10 до 50 мг/на ночь.

При наличии «фактора почвы» в виде резидуальной органической недостаточности головного мозга показано курсовое назначение (2–3 мес) ноотропов седативного и сбалансированного действия, в частности аминофенилмасляной кислоты (детям младше 8 лет по 125 мг/сут, старше 8 лет — 500–750 мг/сут), гопантеновой кислоты (от 500 до 1000 мг/сут в зависимости от возраста).

Оценка эффективности лечения

Результаты лечения оценивают по степени редуцирования основной симптоматики и обратного развития осложняющих вторичных проявлений, стойкости купирования клинических проявлений, а также выраженности улучшения социального функционирования и социально-психологической адаптации ребенка.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Применение анксиолитических и седативных средств может сопровождаться излишней вялостью, головной болью, сонливостью, повышенной утомляемостью, головокружением, нарушением концентрации внимания. Для устранения побочных эффектов требуется коррекция доз

Ошибки и необоснованные назначения

Не обоснованы выбор медикаментозной терапии как основного метода лечения, превышение возрастных доз препаратов, а также преждевременное прекращение медикаментозной терапии без закрепления полученного терапевтического эффекта. Длительное применение транквилизаторов может приводить к развитию психической и физической зависимости.

Прогноз

В большинстве случаев прогноз благоприятный. Симптоматика редуцируется к возрасту 13–15 лет.

Список литературы

1. *Авруцкая И.Г. Динамика осложненных форм интеллектуальной недостаточности у детей в процессе медикаментозной терапии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1983. — 24 с.*
2. *Агарков А.П., Андрусенко И.В. Коморбидные состояния при СДВГ у детей: клиническая характеристика // Психосоматические и пограничные нервно-психические расстройства в детском и подростковом возрасте. — Новосибирск, 2008. — с. 76–78.*
3. *Арана Дж., Розенбаум Дж. Фармакотерапия психических расстройств. — М.: Бином, 2004. — 309 с.*
4. *Астапов В.М. Коррекционная педагогика с основами нейро- и патопсихологии. — М.: Per Se, 2006. — 176 с.*
5. *Астахова О.А. Клиника, динамика и лечение функционального энкопреза у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2003.*
6. *Башина В.М. Аутизм в детстве. — М.: Медицина, 1999. — 240 с.*
7. *Башина В.М., Козлова И.А., Ястребов В.С., Симашкова Н.В. и др. Организация специализированной помощи при раннем детском аутизме (методические рекомендации). — Минздрав СССР. — М., 1989. — 26 с.*
8. *Брязгунов И.П., Касатикова Е.В. Дефицит внимания с гиперактивностью у детей. — М.: Медпрактика, 2003. — 128 с.*
9. *Бурдаков А.Н., Бурдакова Е.В., Фесенко Ю.А. Нейролептики в детской психиатрической практике. — СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2007. — 208 с.*
10. *ВОЗ. Многоосевая классификация психических расстройств в детском и подростковом возрасте. Классификация психических и поведенческих расстройств у детей и подростков в соответствии с МКБ-10. — М., СПб.: Смысл, Речь, 2003.*
11. *Вроно М.Ш. Задержки психического развития // Руководство по психиатрии / Под ред. А.В. Снежневского: в 2-х тт. — М.: Медицина, 1983. — с. 442–508.*
12. *Детская и подростковая психиатрия. Клинические лекции для профессионалов / Под ред. проф. Ю.С. Шевченко. — М.: МИА, 2011. — 928 с.*
13. *Жмуров В.А. Большая энциклопедия по психиатрии, 2-е изд. — 2012 г.*
14. *Заваденко Н.Н. Гиперактивность и дефицит внимания в детском возрасте. — М.: Academa, 2005. — 253 с.*
15. *Захаров Н.П. Патология интеллектуального развития. // Детская и подростковая психиатрия Под ред. Ю.С. Шевченко — М.: МИА, 2011. — С. 436–465.*
16. *Исаев Д.Н. Психическое недоразвитие у детей. — Л.: Медицина, 1982. — 224 с.*
17. *Исаев Д.Н. Умственная отсталость у детей и подростков: Руководство. — СПб: Речь, 2003. — 391 с.*

18. Каплан Г.И., Сэдок Б.Дж. Клиническая психиатрия. — М.: Медицина, 1998. — с. 358–373.
19. Ковалев В.В. Психиатрия детского возраста. — М.: Медицина, 1995. — 560 с.
20. Ковалев В.В. Семиотика и диагностика психических заболеваний у детей и подростков. — М.: Медицина, 1985. — 286 с.
21. Коновалова В.В. Сравнительное изучение детей с задержкой психического развития в раннем и младшем школьном возрасте из разных микросоциальных условий: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 1996. — 25 с.
22. Корнев А.И. Нарушения чтения и письма у детей. — СПб.: МИМ, 1997.
23. Коробейников И.А. Нарушения развития и социальная адаптация. — М.: Per Se, 2002. — 191 с.
24. Коровина Н.А., Гаврюшова А.П., Захарова И.Н. Протокол диагностики и лечения энуреза у детей. — М., 2000. — 24 с.
25. Краснов В.Н., Гурович И.Я. Клиническое руководство: Модели диагностики и лечения психических и поведенческих расстройств. — М.: Московский НИИ психиатрии Минздрава России, 1999. — 224 с.
26. Кучма В.Р., Платонова А.Г. Дефицит внимания с гиперактивностью у детей России. Распространенность, факторы риска, профилактика. — М.: Рарогъ, 1997. — 200 с.
27. Лалаева Р.И. Нарушение чтения и пути их коррекции у младших школьников. — СПб., 1998. — 222 с.
28. Личко А.Е. Подростковая психиатрия: Руководство для врачей. — Изд. 2-е, доп. и перераб. — Л.: Медицина, 1985. — 416 с.
29. Любар Д.Ф. Биоуправление, дефицит внимания и гиперактивность. Биоуправление-3: теория и практика / Под ред. Р. Колла (США), М. Штарка (Россия). — 1998. — с. 143–161.
30. Маринчева Г.С., Вроно М.Ш. Умственная отсталость. Руководство по психиатрии / Под ред. А.С. Тиганова: в 2-х тт. — М.: Медицина, 1999. — Т. 2. — С. 612–680.
31. Маринчева Г.С., Гаврилов В.И. Умственная отсталость при наследственных болезнях. — М.: Медицина, 1988. — 255 с.
32. Мачинская Р. [illegible] нального [illegible] ных детей [illegible] Р.Б. [illegible] 2001. — Т. 27. — № 3. — [illegible]
33. Михельсон Д., [illegible] и др. Применение [illegible] в режиме однократного [illegible] для лечения синдрома дефицита внимания с гиперактивностью детей и подростков / Русский журнал детской неврологии. — 2007. — Т. [illegible] — Вып. 1. — С. 1–4.
34. МКБ-10. Международная классификация болезней (10-й пересмотр). Классификация психических и поведенческих расстройств. Клинические [illegible] и указания по диагностике / [illegible] Ю.Л. Нуллера и С.Ю. Циркина. — [illegible] Оверлайд, 1994. — 305 с.
35. Мнухин С.С. О клинико-физиологической классификации состояний [illegible] психического недоразвития у детей / Труды НИИ им. В.М. Бехтерева. [illegible] — Т. XXV. — С. 67–77.
36. Незнанов Н.Г., Макаров И.Б. Умственная отсталость. Психиатрия. Национальное руководство. — М.: ГЕОТАР-Медиа, 2009. — С. 653–682.
37. Организация Объединенных Наций. Генеральная Ассамблея. Шестьдесят седьмая сессия (Приложение [illegible] Нью-Йорк, 2012.
38. Пережогин Л.О. Специфические расстройства речи и [illegible] / М.: Сфера, 2005. — 112 с.
39. Психиатрия детского и подросткового возраста / Под ред. К. Гиллберга, Л. Хеммена; пер. со шведского [illegible] редакция русского издания [illegible] проф. П.И. Сыборова. — М.: ГЕОТАР-МЕД, 2004. — 544 с.
40. Психиатрия: Национальное руководство / Под ред. акад. [illegible] — М.: ГЕОТАР-Медиа, [illegible]
41. Ремшмидт Х. Аутизм. Клинические проявления, причины и лечение / [illegible] с нем. — М.: Медицина, [illegible]
42. Ремшмидт Х. Детская и подростковая психиатрия / Пер. с нем. Т.И. [illegible] ской. — М.: ЭКСМО-Пресс, [illegible]

43. Симашкова Н.В. Атипичный аутизм в детском возрасте: Дис.... д-ра мед наук. — М., 2006. — 218 с.
44. Симашкова Н.В. Эффективная фармакотерапия и реабилитация больных с расстройствами аутистического спектра // Неврология и психиатрия. — 2011. — № 3. — С. 14–22.
45. Симашкова Н.В., Клюшник Т.П., Якунова Л.П., Коваль-Зайцев А.А., Звенорева Н.В., Хромов А.И. Клинико-биологические аспекты расстройств аутистического спектра // «Актуальные вопросы психиатрии и наркологии». Материалы XV научной сессии НИИ психического здоровья СО РАМН (Томск, 6–7 сентября 2011 г.) / Под ред. В.Я. Семке. — С. 98–99.
46. Симерницкая Э.Г. Нейропсихологическая диагностика и коррекция школьной неуспеваемости. // Нейропсихология сегодня. Е.Д. Хомская (ред.) — М., 1995. — С. 154–160.
47. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ): этиология, патогенез, клиника, течение, прогноз, терапия, организация помощ: Экспертный доклад. — М., 2007. — 64 с.
48. Сосюкало О.Д., Кашникова А.А., Татарова И.Н. Психопатоподобные эквиваленты депрессий у детей и подростков, Жунал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 1983. — № 10. — С. 1522–1526.
49. Студеникин В.М. Новые данные о ночном энурезе у детей // Вопр. совр. педиатрии. — 2002, — Т. 1. — № 4. — С. 33–34.
50. Сухарева Г.Е. Клинические лекции по психиатрии детского возраста (клиника олигофрении). — Т. 3. — М.: Медицина, 1965. — 335 с.
51. Сухарева Г.Е. Лекции по психиатрии детского возраста. — М.: Медицина. — 1974. — 320 с.
52. Сухотина Н.К. О разработке протокола ведения больных «Гиперкинетические расстройства у детей и подростков» // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2009. — Т. 109. — № 4. — С. 43–50.
53. Сухотина Н.К., Егорова Т.И. Оценочные шкалы синдрома дефицита внимания [illegible] трии. — 2008. — [illegible]
54. Сухотина Н.К., Крыжановская [illegible] Коновалова В.В. К[illegible] гам в лечении [illegible] стройств у дет[illegible] кология и [illegible] производны[illegible] (сборник нау[illegible] 2003. — С. 175–180.
55. Сухотина Н.К., Мирошникова [illegible] жановская И.Л., [illegible] Куприянова Т.А., [illegible] Фадеев А.С. Диагностика и воен[illegible] чебная экспертиза у[illegible] лости. Пособие для [illegible] — М., 2002. — 42 с.
56. Трошин В.М., Райцев Т.М., Кирьяна С.А. Расстройства мочеиспуск[illegible] у детей (пособие для врачей). МЗ РФ Нижегородская госуд[illegible] цинская академия. — Нижний Новгород, 2000. — 24 с.
57. Фотекова Т.А. Тестовая [illegible] гностики устной речи [illegible] ников. — М.: АРКТИ, 20[illegible].
58. Чутко Л.С. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью и [illegible] ющие расстройства. — СПб: Ком[illegible] 2007. — 136 с.
59. Шанько Г.Г. Неврозы у детей. — Минск: Харвест, 2007
60. Шевченко Ю.С., Карпина Н.Н., Захаров Н.П. Электронный журнал. Красноречивое молчание. — СПб.: Речь, 2007. — 336 с.
61. Штарк М.Б. Электроэнцефалографическое биоуправление при синдроме дефицита внимания с гиперактивностью. Наркология. — 2004. — № 1. — С. 56–64
62. Эфроимсон В.П., Блюмина М.Г. Генетика олигофрений, психозов, эпилепсий. — М Медицина, 1978. — 244 с
63. Alexander E., Delong R, Strick P.L. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex Annual Review of Neuroscience. — 1986. — Vol. 9. — P. 357–381
64. American Academy of Pediatrics Clinical practice guideline: diagnosis and evaluation of the child with attention-deficit

hyperactivity disorder // Pediatrics — 2000. — Vol. 105. — P. 1158–1170.
65. American Psychiatric Association, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. — 1994, Washington, DC: American Psychiatric Association.
66. Barkley R.A. Attention Deficit Hyperactiviti Disorder: A handbook for diagnosis and treatment (3rd ed). — New York: The Guilford Press? 2006. — 770 p.
67. Baron I.S. Neuropsychological evaluation of the child. — NY, 2004.
68. Biederman J. et al. Impact of adversity on functioning and comorbidity in children with attention-deficit hyperactivity disorder // J. of American Academy of Child & Adolescent Psychiatry. — 1995. — Vol. 34. — P. 1495–1503.
69. Boris N.W., Zeanah C.H. Practice parameters for the assessment and treatment of children and adolescents with reactive attachment disorder of infancy and early childhood AACAP Work Group on Quality Issues // Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. — 2005. — 44www.aacap.org
70. Boris N.W., Zeanah CH. Reactive attachment disorder. / In: Comprehensive Textbook of Psychiatry, VIIIth edition, Kaplan H.I., Sadock B.J., eds. — Philadelphia, PA: Williams and Wilkins, 2005.
71. Casanova M.F. et al. The neuropathology of autism: A review of the current linerature // The Siberian Journal of Special Education. — 2012. — № 2. — Vol. 6.
72. Conners C. K, Sitarenios G., Parker J.D. et al. Revision and restandartization of the Conners Teacher Rating Scale (CTRS-R): factor structure, reliability, and criterion validity // J. Abnorm. Child Psychol. — 1998. — Vol. 26. — P. 279–291.
73. Conners C.K., Sitarenios G., Parker J.D. et al. The revised Conners' Parent Rating S (CPRS-R): factor structure, reliability, and criterion validity // J. Abnorm Child Psychol. — 1998. — Vol. 26. — P. 257–268.
74. Correia F., Alcfeu G., Bodanese R. et al. Comparison of Risperidone and methylphenidate for Reducing ADHD symptoms in Children and Adolescent with Moderate Mental Retardation // J. of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry. — 2005. — Vol. 44. — № 8. — P. 748–755.
75. Danielle C. Cath, Tammy Hedderly, Andrea G. Ludolph, Jeremy S. et al. European clinical guidelines for Tourette Syndrome and other tic disorders. Part I: assessment // EuropeanChild&Adolescent Psychiatry. — 2011. — Vol. 20. — P. 155–171.
76. Du Paul G.S., Power T.S., Anastoponlos A.D. at al. ADHD Rating Scale-IV. Checklists, Norms and clinical interpretation. — New York, US: Guilford Press, 1998. — P. 80.
77. Gadow K.D., Sprafkin J. Child Symptom Inventory-4 screening manual. — Stony Brook, NY: Checkmate Plus, 1998.
78. Garralda M.E., Raynaud J.P. Brain, mind and developmental psychopathology in childhood // UK, Copyringht 2012 by international Association of Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions (IACAPAP), 2012. — P. 317
79. Gillberg C. Autism spectrum disorders. / In: 16th World Congress of International Association for child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions (Berlin, 22–26 august, 2004). — Darmstadt, 2004.
80. Gillberg C., Coleman M. The Biology of the Autistic Syndromes. — 3rd Edition Cambridge University Press, 2000. — 330 p.
81. Hanson R.F. Spratt E.G. Reactive attachment disorder: What we know about the disorder and implications for treatment // Child. Mal. treatment. — 2000. — Vol. 5. — P. 137–145.
82. Kadesio B., Gillbarg C. The comorbidity of ADHD in the general population of Sweden school-age children // J. Psychology & Psychiatry & Allied Disciplines. — 2001. — Vol. 42. — P. 487–492.
83. Kratochvil C.J., Heiligenstein J., Deinmann B. at al. Atomoxetin and Methylphenidat treatment in Children with ADHD: a prospective, randomizide, open-label trial // J.Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry. — 2002. — Vol. 41. — P. 776–783.
84. Lord C., Rutter M., LeCouteur A. Autism Diagnostic Interview – Revised: A revised version of a diagnostic interview for caregivers of individuals with possible pervasive developmental disorder // Journal of

...nd Developmental Disorders. — ... Vol. 24 — P. 659–685.
... Epidemiology of autistic condi... children in prevalence // Social Psychiatry. — 1966. — Vol. 1. — ...124–137.
...11 Behavioral treatment and nor... ...ional and intellectual function... ...ng autistic children // Journal ...ing and Clinical Psychology. — ... — Vol. 55. — P. 3–9.
... J.L. Evidence-based management ...rnal enuresis: an overview of sys... reviews // Indian Pediatr. — 2010. — Vol. 47. — P. 777–780.
... Meyer-Lindenberg A. Introduction to topic: Autism spectrum disorders // Der Nervenarzt. — 2011. — N. 5. — P. 551–552.
... Pappadopulos E., Woolston S., Chait A. et al. Pharmacotherapy of aggression in children and adolescents: Efficacy and effectsize // Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry. — 2006. — Vol. 15. — P. 27–39.
... Reyes M.B. A randomized, double-blind, placebocontrolled study of risperidone maintenance treatmentin children and adolescents with disruptive behavior disorders // American Journal of Psychiatry. — 2006. — Vol. 163. — P. 402–410.
... Roessner V., Plessen K.J., Rothenberger A., Ludolph A.G. et al. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part II: pharmacologicaltreatment // European Child & Adolescent Psychiatry. — 2011. — Vol. 20. — P. 173–196.
... Schopler E., Mesibov G.B., Hearsey K. Structured teaching in the TEACCH system. In: Schopler E., Mesibov G.B. (Eds.): Learning and cognition in autism. Current issues in autism. — Plenum Press, New York, 1995. — P. 243–268.
93. Schopler E., Reichler R.J., Lansing M.: Strategien der Entwicklungsforderung fur Eitern, Padagogen und The-rapeuten. Verlag Modernes Lernen, Dortmund, 1983.
94. Schopler E., Reichler R.J., Renner B.R. The Children Autism Rating Scale (CARS). — Los Angeles, CA: Western Psychological Services, 1988. — Vol. 1. — №6.
95. Semel E., Wig E.H., Secord W.A. Manual for the Clinic al Evaluation of Language Fundamentals (4th edition). — San Antonio, 2003.
96. Steiner H., Saxena K., Chang K. Psychopharmacologicstrategies for the treatment of aggression in juveniles // CNS Spectrums. — 2003. — Vol. 8. — P. 298–308.
97. Taylor E. Hyperactivity // British J. of Psychiatry. — 1986. — Vol. 149. — P. 562–573.
98. Turgay A. Aggression and disruptive behavior disordersin children and adolescents // Expert Review of Neurotherapeutics. — 2004. — Vol. 4. — P. 623–632.
99. Uzbekov M.G., Misionzhnik E.Y. Changes in urinary monoamine excfetionin hyperkinetic children // Human Psychopharmacology. — 2003. — Vol. 18. — P. 493–497.
100. Vitiello B. Psychopharmacology for young children: clinical needs and research opportunities // Pediatrics. — 2001. — Vol. 108.— P. 983–989.
101. Wagner R.K., Torgesen J.K., Rasbotte C.A. Examiner's manual: The Comprebensive Test of Phonological Processing. — Austin, 1999.

Глава 24. Нейроэндокринные дисфункции при использовании психофармакотерапии[1]

Указатель описаний ЛС

Продолжение см. на с. 803

Минимизация побочных эффектов — одна из новых векторов, который устойчиво прослеживается в разработке рационального применения фармакологических препаратов в психиатрии. Пристальное внимание к этому вопросу связано с высокой представленностью у пациентов с психическими расстройствами соматической патологии, такой как сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет II типа, метаболический синдром, ожирение, онкологические заболевания, сексуальные дисфункции. Современные эпидемиологические исследования достоверно демонстрируют большую представленность этих нарушений у пациентов с психическими нарушениями по сравнению с основной популяцией. Частота встречаемости нейроэндокринных дисфункций у больных шизофренией в дофармакологическую эру составляла от 11 до 50%. С середины 1950-х гг., т.е. с началом применения нейролептических препаратов, результаты эпидемиологических исследований показывают частоту встречаемости нейроэндокринных дисфункций у таких пациентов от 3 до 100%. Это определяет снижение качества жизни и социального функционирования, а также увеличение экономических затрат при проведении лечения как для медицинских учреждений, так и для самих больных.

Ниже перечислены причины высокой распространенности нейроэндокринных дисфункций среди пациентов с психическими нарушениями.

- Неблагоприятный эндокринный профиль, о чем свидетельствуют данные о выявлении эндокринных нарушений (чаще субклинического уровня) уже при манифестации психических расстройств до начала применения психофармакотерапии.
- Реализация терапевтической активности фармакологических препаратов, применяемых в психиатрии, посредством влияния на нейромедиаторные системы (серотониновая, дофаминовая, гистаминовая и др.),

[1] Включение в настоящее издание раздела о нейроэндокринных дисфункциях при использовании психофармакологических препаратов связано с их высокой распространенностью и трудностями диагностики в лечебной практике.

Указатель описаний ЛС

Флувоксамин
Флуоксетин
Флупентиксол
Флуфеназин
Линаголид
Хлорпромазин
Циметидин
Циталопрам

которые тесно связаны с регуляцией функционирования эндокринной системы.

- Длительность применения психофармакотерапии.
- Образ жизни пациентов (недостаточная физическая активность, курение, переедание, особенности питания, чрезмерное употребление соли).

Таким образом, в ряде случаев формирование нейроэндокринных дисфункций в процессе длительной фармакотерапии психических заболеваний можно рассматривать не только как побочный эффект психофармакотерапии, но и как результат ее триггерного воздействия, из-за которого реализуются скрытые тенденции (фактор «почвы» по С.Г. Жислину). Общеизвестно, что при выборе терапевтической тактики психиатры в большинстве случаев опираются лишь на особенности клинической картины и течения психических заболеваний. Однако возможность формирования нейроэндокринных дисфункций необходимо учитывать уже при составлении плана лечения, который должен включать мероприятия по выявлению группы риска по развитию нейроэндокринных дисфункций, мониторинг клинических и лабораторных показателей до лечения и в процессе терапии, а также обоснованные терапевтические походы при регистрации клинически значимых эндокринных и соматических нарушений.

На основании результатов ряда мультицентровых и собственных исследований были установлены основные факторы, способствующие минимизации развития нейроэндокринных дисфункций (синдрома гиперпролактинемии, метаболических нарушений и дистиреоза) при проведении антипсихотической терапии. Именно их психиатру следует учитывать в повседневной практике.

- **Информационный фактор**. До начала лечения следует объективно информировать больного или его родственников о спектре нежелательных явлений, т.е. побочных эндокринных эффектов, развивающихся при нейролептической терапии вообще и при лечении конкретным препаратом, методах их профилактики, диагностики и коррекции. Важное значение имеет обучение больных доступным методам самоконтроля физического состояния (измерение массы тела, объема талии и бедер, артериального давления и др.). Необходимо рекомендовать больному сообщать о симптомах, характерных для нейроэндокринных дисфункций, лечащему врачу.
- **Общие факторы риска развития нейроэндокринных дисфункций**. В первую очередь это касается выявления при подробном сборе анамнеза наследственности по эндокринным заболеваниям и наличия нейроэндокринных дисфункций при проведении предшествующей психофармакотерапии. Большое значение

[illegible] биологические, генетические, по-
[illegible] кие, социо-демографические
и средовые факторы: особенности пече-
ночного метаболизма, диагностическая
психиатрическая категория, длитель-
ность заболевания, сопутствующие со-
матические расстройства, возраст (дети,
подростки, пожилые люди), гендерные
различия, курение, негативизм и др.

- **Фармакогенные факторы**. На перено-
симость психофармакотерапии влияют
прежде всего те факторы, которые не-
посредственно связаны с назначаемыми
психотропными препаратами — рецеп-
торная предпочтительность препара-
та и связанный с ней спектр побочных
эндокринных эффектов, фармакокине-
тика, дозозависимость, длительность
терапии, полипрагмазия и др.

Синдром гиперпролактинемии

Гиперпролактинемия — состояние, ко-
торое характеризуется повышением кон-
центрации пролактина в сыворотке крови.
Пролактин — пептидный гормон, состоя-
щий из 199 аминокислотных остатков, син-
тезируемый в лактотрофах передней доли
гипофиза. Существуют следующие изо-
формы пролактина: мономерная (23 кДА),
димерная (48–56 кДА) и полимерная
(150 кДА). Мономерную форму чаще на-
зывают микропролактином, а димерную
и полимерную — макропролактином. Сле-
дует сказать о том, что активна только мо-
номерная форма, и именно ее повышенное
содержание определяет развитие клини-
ческих проявлений гиперпролактинемии.
Биохимическую стимуляцию секреции
пролактина осуществляют несколько ней-
ромедиаторов и гормонов, а роль основного
ингибитора играет дофамин.

Увеличение концентрации пролактина
может происходить под влиянием физио-
логических факторов (беременность, по-
ловой акт, кормление грудью, стресс, те-
пловые процедуры, большие физические
нагрузки). При этом длительная гиперпро-
лактинемия существует только при бере-
менности и в период кормления грудью.

Синдром гиперпролактинемии
[illegible]
гологическое состояние, характер
мое повышением содержания [illegible]
в сыворотке крови и на [illegible]
ствующей клинической [illegible]

Эпидемиология

Ниже представлена часто[illegible]
сти отдельных проявлений синдрома
перпролактинемии у психически боль[illegible]

- гиперпролактинемия — 2–100%;
- нарушения менструального цикла 5–85%;
- галакторея — 7–90%;
- снижение либидо — 5–85%;
- нарушение эякуляции и эрекции — 0,5–15,2%;
- олигозооспермия и бесплодие — 4,8–15,3%;
- гинекомастия — 6–23,4%;
- остеопороз — 32–57%.

Классификация

Классифицируют синдром гиперпро-
лактинемии в зависимости от этиологии.

**Причины синдрома гиперпролакти-
немии**

- Гипоталамо-гипофизирные заболева-
ния:
  — микро- и макроаденомы;
  — синдром «пустого» турецкого седла;
  — системные заболевания гипоталамо-
гипофизарной области (туберкулез
и др.).
- Эндокринные и соматические заболева-
ния:
  — гипотиреоз;
  — аномалии сосудов головного мозга;
  — синдром поликистозных яичников;
  — хроническая почечная недостаточ-
ность;
  — цирроз печени;
  — опоясывающий лишай;
  — гипогликемия.
- Прием некоторых лекарственных пре-
паратов:
  — антипсихотики;
  — антидепрессанты;

— эстрогены;
— противоязвенные препараты (циметидин).

- Смешанные формы.

В психиатрии наиболее часто встречается медикаментозная гиперпролактинемия, учет которой имеет важное значение для проведения рациональной психофармакотерапии. При лечении антипсихотиками синдром гиперпролактинемии встречается у женщин репродуктивного возраста в 48–93% случаев. У мужчин частота встречаемости указанного синдрома варьирует от 42 до 47%. Литературные данные указывают на возможность повышения концентрации пролактина и при использовании антидепрессантов. Медикаментозную гиперпролактинемию относят к патологическим состояниям, требующим своевременных мер по выявлению и коррекции.

Клинические признаки и симптомы

Клинические проявления синдрома гиперпролактинемии

Патология молочных желез

Как у мужчин, так и у женщин возможно два варианта галактореи — интермиттирующая (непостоянная) и постоянная. Как в первом, так и во втором случае интенсивность выделений может быть различной — от одиночных капель при сильном надавливании на молочные железы, обильных выделений при легкой пальпации желез до спонтанных выделений из молочной железы. Истинная галакторея (т.е. выделение молозива) — единственный патогномоничный, но не облигатный симптом синдрома гиперпролактинемии. Даже при значительном увеличении концентрации пролактина в сыворотке крови галакторея может отсутствовать. Истечение жидкости из сосков, напоминающее галакторею, возможно у женщин, получающих терапию нейролептиками, и в отсутствие синдрома гиперпролактинемии — при папилломатозе и раке молочной железы. Именно поэтому важно исключить указанные заболевания молочных желез. У мужчин может наблюдаться гинекомастия (увеличение и болезненность грудных желез).

Патологические изменения молочных желез в виде нагрубания и болезненности (фиброзно-кистозная мастопатия) могут быть обусловлены гипоэстрогенемией и прогестерон-дефицитарным состоянием. В большинстве случаев указанная патология развивается при длительно существующей гиперпролактинемии.

Нарушения репродуктивной и сексуальной функций

У женщин нарушения менструального цикла могут проявляться аменореей (отсутствие менструации в течение 6 мес и более), опсоменореей (увеличение длительности менструального цикла более 35 дней), олигоменореей (скудные менструации 1 раз в 2–3 мес), ановуляторными циклами (менструальные циклы без овуляции и образования желтого тела), меометроррагией (обильными менструациями), укорочением лютеиновой фазы и бесплодием, нарушением либидо. У мужчин снижаются половое влечение и потенция, развиваются олигозооспермия и бесплодие, отсутствуют эякуляции.

Психоэмоциональные нарушения

Возможно развитие следующих психоэмоциональных нарушений.

- Астения.
- Снижение настроения, депрессия.
- Сужение круга интересов.
- Когнитивные нарушения.

Развитие этих симптомов на фоне приема психотропных средств может ухудшить течение основного заболевания.

Другие клинические проявления синдрома гиперпролактинемии

Синдром гиперпролактинемии может появляться кожными симптомами в виде акне, а также гирсутизмом.

Следует подчеркнуть, что недостаточность эстрогенов при гиперпролактинемии у женщин служит также причиной повышения массы тела и задержки жидкости (отеки). В долгосрочной перспективе (при длительно существующей

гиперпролактинемии) у женщин увеличивается риск развития остеопороза, ишемической болезни сердца и бесплодия.

В последние годы обсуждается вопрос о возможной связи длительно существующей гиперпролактинемии с формированием аденом гипофиза. Однако признано, что в настоящее время недостаточно факторов, подтверждающих или опровергающих эту гипотезу.

Заслуживает внимания и то обстоятельство, что при длительно существующей гиперпролактинемии увеличивается риск развития ряда тяжелых соматических расстройств, связанных прежде всего с гипоэстрогенизмом. Вместе с тем клиническое значение длительной гиперпролактинемии до настоящего времени до конца не изучено. Это связано с тем, что пролактин принимает участие в различных физиологических процессах, влияя на репродукцию и лактацию, состояние гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, водно-солевой обмен, морфогенез и рост, обмен веществ, первичные реакции иммунорегуляции, менструальный цикл и др. Таким образом, для уточнения патогенетических механизмов развития тяжелых соматических заболеваний и, соответственно, факторов риска их развития при нейролептической гиперпролактинемии требуются дальнейшие исследования.

Наличие клинических признаков при повышении концентрации пролактина — обязательное условие для ретроспективной оценки гиперпролактинемии. Вместе с тем у ряда пациентов изменения репродуктивной системы (нарушение менструального цикла, бесплодие, галактея, гинекомастия, импотенция, снижение полового влечения, потливость, ожирение) могут предшествовать гиперпролактинемии. К настоящему времени сложилось мнение о необходимости проведения терапевтических мероприятий у данной категории больных. Вместе с тем, ранее надлежит требует клинико-лабораторных, потому рациональной является пробная гипопролактинемия (отмена ПП) в течение 2–3 недель.

Факторы, влияющие на риск развития синдрома гиперпролактинемии при психофармакотерапии

Риск развития синдрома гиперпролактинемии у больных с психическими расстройствами в процессе психофармакотерапии связан с различными факторами — фармакогенным, возрастным, гендерным, нозологическим и др.

В последние годы в научной литературе используют термин **нейролептическая гиперпролактинемия**. Нейролептическая гиперпролактинемия представляет серьезную проблему в связи с высокой распространенностью и отсутствием разработанных методов профилактики. Подавляющее большинство современных антипсихотиков — антагонисты D_2-рецепторов. В результате их действия в туберо-инфундибулярной области происходит снижение содержания гипоталамического дофамина, что служит причиной повышения концентрации пролактина. При этом необходимо учитывать, что нейролептическая гиперпролактинемия — дозозависимый побочный эффект.

Современные антипсихотики имеют отличия в аффинитете к дофаминовым рецепторам, что отчасти определяет их различия в пролактогенной активности. На основании анализа проведенных многочисленных исследований и собственных данных по оценке пролактинстимулирующего эффекта (и частоты встречаемости нейролептической гиперпролактинемии) антипсихотические препараты можно представить следующим образом (в сторону убывания): амисульпид → сульпирид → рисперидон → пипотиазин → оланзапин → клозапин → кветиапин → зипрасидон → сертиндол → арипипразол.

Очень веские показания для профилактики развития или коррекции нейролептической гиперпролактинемии имеет решение вопроса о замене первичной терапии или замене препарата больным шизофренией и расстройствами шизофренического спектра при выявлении этого нейроэндокринного нарушения. Данные о современной

подходе к оценке пролактининдуцирующих влияний антипсихотических препаратов представлены в **табл. 24.1**.

Таблица 24.1. Влияние антипсихотиков на концентрацию пролактина в сыворотке крови

Антипсихотики, повышающие концентрацию пролактина
Амисульприд
Рисперидон
Традиционные антипсихотики
Зотепин*
Антипсихотики, не влияющие на концентрацию пролактина или вызывающие лишь транзиторное ее увеличение
Клозапин
Оланзапин
Кветиапин
Зипрасидон
Антипсихотики, редуцирующие концентрацию пролактина
Арипипразол

* — ЛС, не зарегистрированное в РФ

В этом контексте следует обратить внимание на препарат арипипразол (частичный агонист дофаминовых рецепторов), который обладает способностью снижать концентрацию пролактина за счет особенностей механизма действия. Кроме того, существует предположение, что определенным пролактинстабилизирующим действием обладает кветиапин. Необходимо помнить, что нейролептическая гиперпролактинемия — дозозависимый побочный эффект, поэтому при достижении терапевтического эффекта, сопровождаемого развитием гиперпролактинемии, первым шагом коррекции должно быть снижение дозы антипсихотика до минимально эффективной (имеется в виду антипсихотическая эффективность). Длительность терапии также имеет важное значение. К примеру, длительная терапия пролактинстимулирующим антипсихотиком может приводить к постепенной нормализации концентрации пролактина (видимо, за счет адаптации D_2-рецепторов к нейролептику). Однако в большинстве случаев содержание пролактина остается выше нормы. Необходимо помнить и о том, что важен способ применения лекарственных препаратов. При терапии пролонгированными препаратами (внутримышечные инъекции) повышение содержания пролактина может сохраняться в течение 6 мес после отмены лекарственного средства. Помимо указанных выше факторов, следует указать, что риск развития нейролептической гиперпролактинемии значительно выше у женщин репродуктивного возраста, а также у детей и подростков. И в том, и в другом случае это связано с особой чувствительностью (специфика состояния гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси и активности ряда других гормонов) к пролактинстимулирующей способности антипсихотических препаратов.

Другие факторы, которые могут определять риски развития гиперпролактинемии при проведении антипсихотической терапии, связаны с изначально существующими эндокринными дисфункциями у пациента, которые могут усугубляться при применении фармакопрепаратов. На основании данных литературы и собственного опыта выделены определенные нарушения, которые необходимо учитывать при подборе антипсихотической терапии.

- Пролактинома.
- Гиперпролактинемия при предшествующем приеме антипсихотиков.
- Диагностированный рак молочной железы.
- Мастопатия и циклические боли в молочной железе.
- Нарушения менструального цикла, дисфункциональные маточные кровотечения, проблемы с фертильностью и вынашиванием, тяжело протекающий климакс.
- Ожирение.
- Гинекомастия, эректильная дисфункция, снижение полового влечения, уменьшение роста волос у мужчин.
- Гипофункция щитовидной железы.
- Снижение минеральной плотности костной ткани.

Таким образом, алгоритм назначения и проведения нейролептической терапии в современных условиях требует учета

пролактиногенного эффекта каждого антипсихотического препарата, его дозы, способа применения, длительности терапии. В то же время следует учитывать и тот факт, что реализация указанного эффекта, специфичного для каждого антипсихотика, зависит и от предрасположенности к развитию нейроэндокринных дисфункций, в частности от эндокринного статуса пациента. На основании этого были разработаны алгоритмы, включающие необходимый минимум лабораторных и инструментальных исследований, нацеленных на профилактику, раннее выявление и возможную коррекцию гиперпролактинемии (**рис. 24.1**).

Пациентам, составляющим группу риска по развитию гиперпролактинемии, желательно определять концентрацию пролактина до назначения терапии; в любом случае предпочтение отдают препаратам с низкой пролактогенной активностью. У женщин детородного возраста при повышении концентрации пролактина, сочетающейся с нарушением менструального цикла, обязательно проведение теста на беременность. Существует обоснованная точка зрения, что фоновые исследования содержания пролактина необходимы всем пациентам для определения наличия гиперпролактинемии, которая может быть связана с предшествующей психофармакотерапией или наличием патологии гипофиза и репродуктивной сферы. В первом случае это поможет при выборе препарата и его дозы, а во втором — полиолигопоремии выявить и верифицировать патологическую гиперпролактинемию другой этиологии (с дальнейшим проведением магнитно-резонансной томографии и др.). Динамические (после достижения стабильной дозы) исследования рекомендованы для выявления бессимптомной нейролептической гиперпролактинемии, решения вопроса о коррекции содержания пролактина (снижение дозы или замена препарата, корректирующая терапия), контроля в процессе коррекции и предупреждения долгосрочных осложнений. Кроме того, при нормальной концентрации пролактина в сыворотке крови и наличии клинических проявлений синдрома нейролептической гиперпролактинемии необходимы исследование содержания эстрадиола, тестостерона, лютеинизирующего

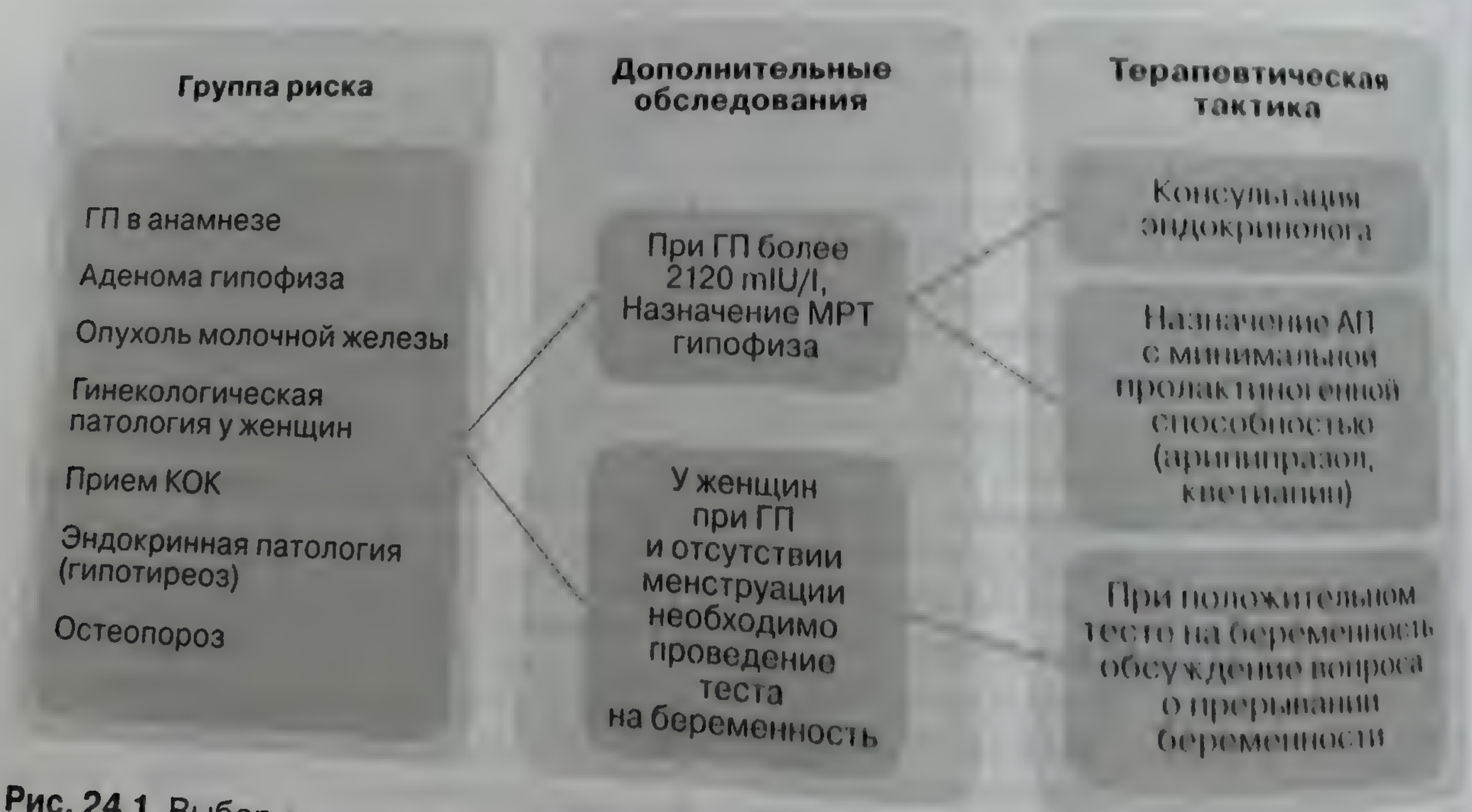


Рис. 24.1. Выбор антипсихотика в группе пациентов с высоким риском развития гиперпролактинемии. АП — антипсихотический препарат, ГП — гиперпролактинемия, КОК — комбинированные оральные контрацептивы, МРТ — магнитно-резонансная томография

и фолликулостимулирующего гормонов, ультразвуковое исследование органов малого таза, консультации гинеколога, остеолога и кардиолога с целью выявления коморбидной патологии.

Вопрос мониторинга концентрации пролактина у пациентов, получающих терапию антипсихотиками, важен с точки зрения раннего выявления данного нейроэндокринного осложнения. Определение содержания пролактина не входит в перечень обязательных исследований в рутинной клинической практике, поэтому нужно сформулировать четкие показания для проведения этого анализа. Необходимость мониторинга зависит от пролактогенной активности антипсихотика, вероятности риска развития гиперпролактинемии, связанной с особенностью эндокринных дисфункций у пациента и представленностью клинических проявлений гиперпролактинемии. Именно с этих позиций приведены основные диагностические подходы на **рис. 24.2, 24.3**.

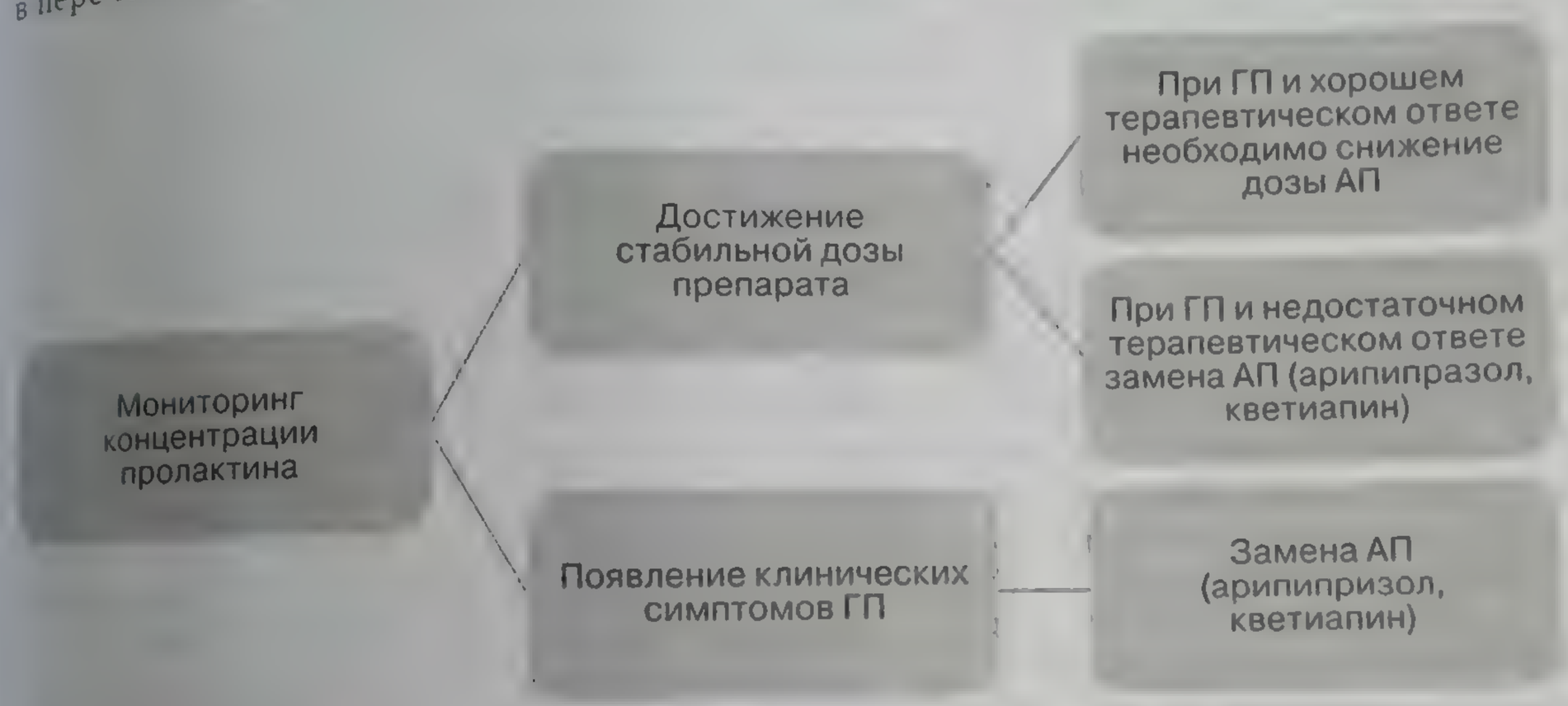


Рис. 24.2. Мониторинг концентрации пролактина в плазме крови при приеме антипсихотических препаратов с высокой пролактогенной активностью.
АП — антипсихотический препарат, ГП — гиперпролактинемия

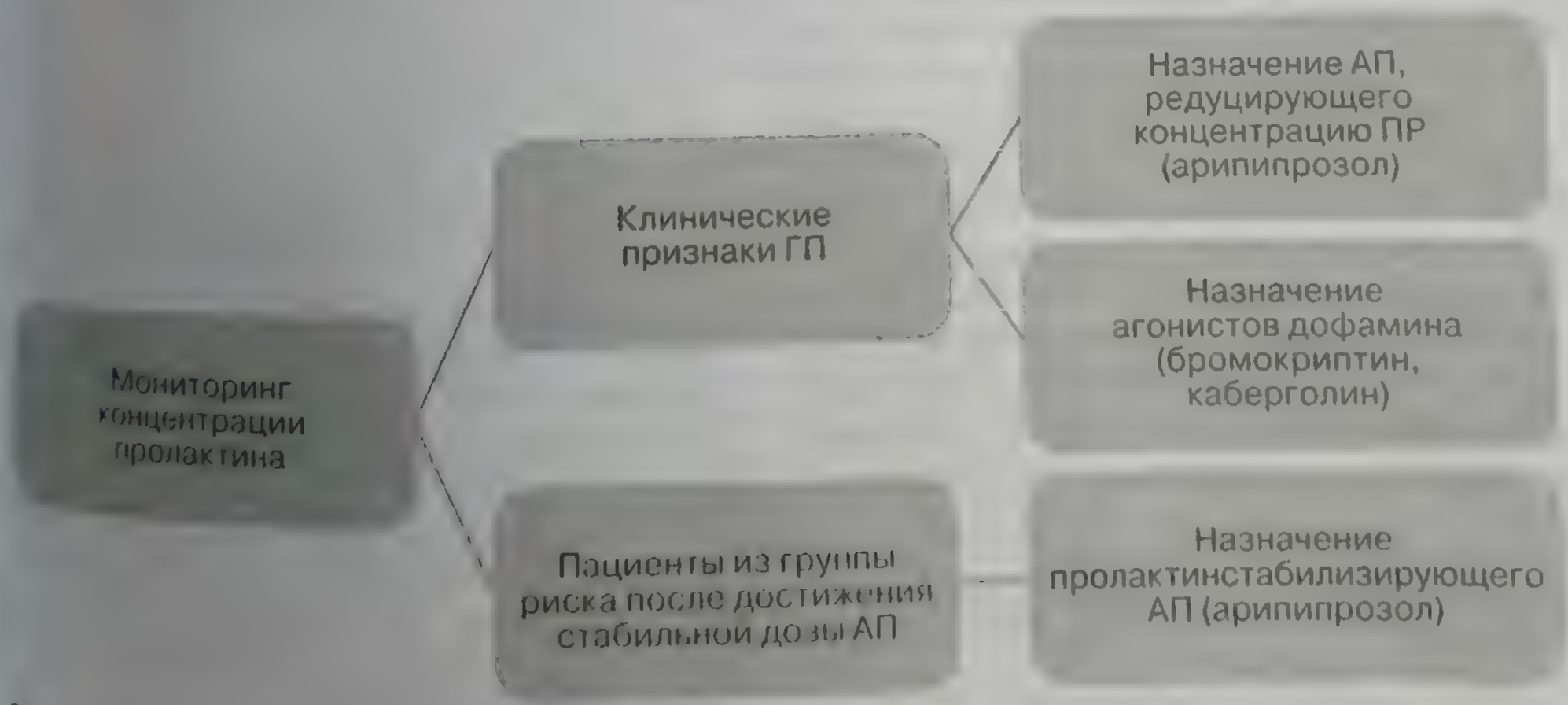


Рис. 24.3. Мониторинг концентрации пролактина в плазме крови при использовании антипсихотических препаратов с низкой пролактогенной активностью.
АП — антипсихотический препарат, ГП — гиперпролактинемия

[illegible] гиперпролактинемии в качестве показания [illegible] концентрации пролактина [illegible] При устойчивом повышении пролактина дальнейшая тактика решения пациента зависит [illegible] эффективности проводимой терапии. [illegible] терапевтическом ответе [illegible] коррекция лекарственной гиперпролактинемии — дозозависимый побочный эффект.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Обязательное условие для регистрации синдрома гиперпролактинемии — повышение концентрация гормона в сыворотке крови. Референтный интервал (отдельно для женщин и мужчин) предоставляется лабораторией и может варьировать в зависимости от используемых реактивов, методов определения. Степень повышения содержания пролактина может свидетельствовать о характере гиперпролактинемии. Увеличение концентрации пролактина в 1,5–3 раза обычно свидетельствует о гиперпролактинемии неопухолевого генеза. Более выраженная гиперпролактинемия (2000–3000 мкЕД/мл) требует исключения микроаденомы или макроаденомы гипофиза. От патологической гиперпролактинемии следует отличать транзиторную умеренную гиперпролактинемию после венепункции, физических нагрузок, приема большого количества белковой пищи, тепловых процедур. Для исключения транзиторной гиперпролактинемии измерение концентрации пролактина проводят не менее 3 раз с интервалом в 7–10 дней.

Клинические рекомендации

Учитывая механизм развития нейролептической гиперпролактинемии, в последние годы все больше внимания уделяют изучению эффективности и переносимости медикаментозной [illegible] рекционной терапии указанного [illegible] ного эффекта агонистами дофаминовых рецепторов. Среди них можно выделить препараты трех поколений. К агонистам дофаминовых рецепторов I поколения относят эрголиновые производные [illegible] рыньи: бромокриптин, перголид**, [illegible] голин*, лизурид* и др. Из перечисленных лекарственных средств наибольшее распространение в психиатрической практике получил бромокриптин — стимулятор центральных и периферических дофаминовых рецепторов короткого действия. К препаратам II поколения принадлежит хинаголид — неэрголиновый стимулятор дофаминовых D_2-рецепторов. К последним достижениям в области лечения гиперпролактинемии относят препарат III поколения агонистов дофамина — каберголин. Это производное эрголина с высокоселективным, мощным и пролонгированным пролактинингибирующим действием, обусловленным прямой стимуляцией D_2-рецепторов лактотропных клеток гипофиза. Наряду с бромокриптином, каберголин в последние годы успешно применяют для коррекции нейролептической гиперпролактинемии. Необходимо подчеркнуть, что при выборе препарата следует учитывать, помимо основных фармакодинамических характеристик, его переносимость, удобство дозирования и ценовую доступность. По данным зарубежных и отечественных исследований, эффективность терапии бромокриптином и каберголином в отношении синдрома гиперпролактинемии варьирует в пределах 63–85%. Обращает внимание недостаточное количество сравнительных исследований различных агонистов дофамина, применяемых для коррекции нейролептической гиперпролактинемии. Кроме того, следует подчеркнуть, что зарубежный опыт терапии указанными препаратами основан на малочисленных выборках больных, что, безусловно, снижает достоверность приводимых данных об их эффективности.

Вместе с тем при назначении агонистов дофамина для коррекции синдрома гиперпролактинемии в психиатрической

практике необходимо учитывать тот факт, что они могут способствовать снижению эффективности основной терапии и экзацербации психопатологического процесса, а также имеют свой собственный спектр побочных эффектов. Безусловно, все вышеперечисленные моменты вызывают определенную настороженность у психиатров в плане предлагаемых коррекционных мероприятий при синдроме гиперпролактинемии. Постепенная титрация доз антипсихотиков и применение малых доз корректоров позволяют избежать обострения психотических симптомов. Ниже приведены основные алгоритмы корректирующего лечения нейролептической гиперпролактинемии бромокриптином и *каберголином* (**рис. 24.4** и **24.5**). Необходимо обратить внимание, что перед назначением этих препаратов женщинам детородного возраста необходимо проведение теста на беременность.

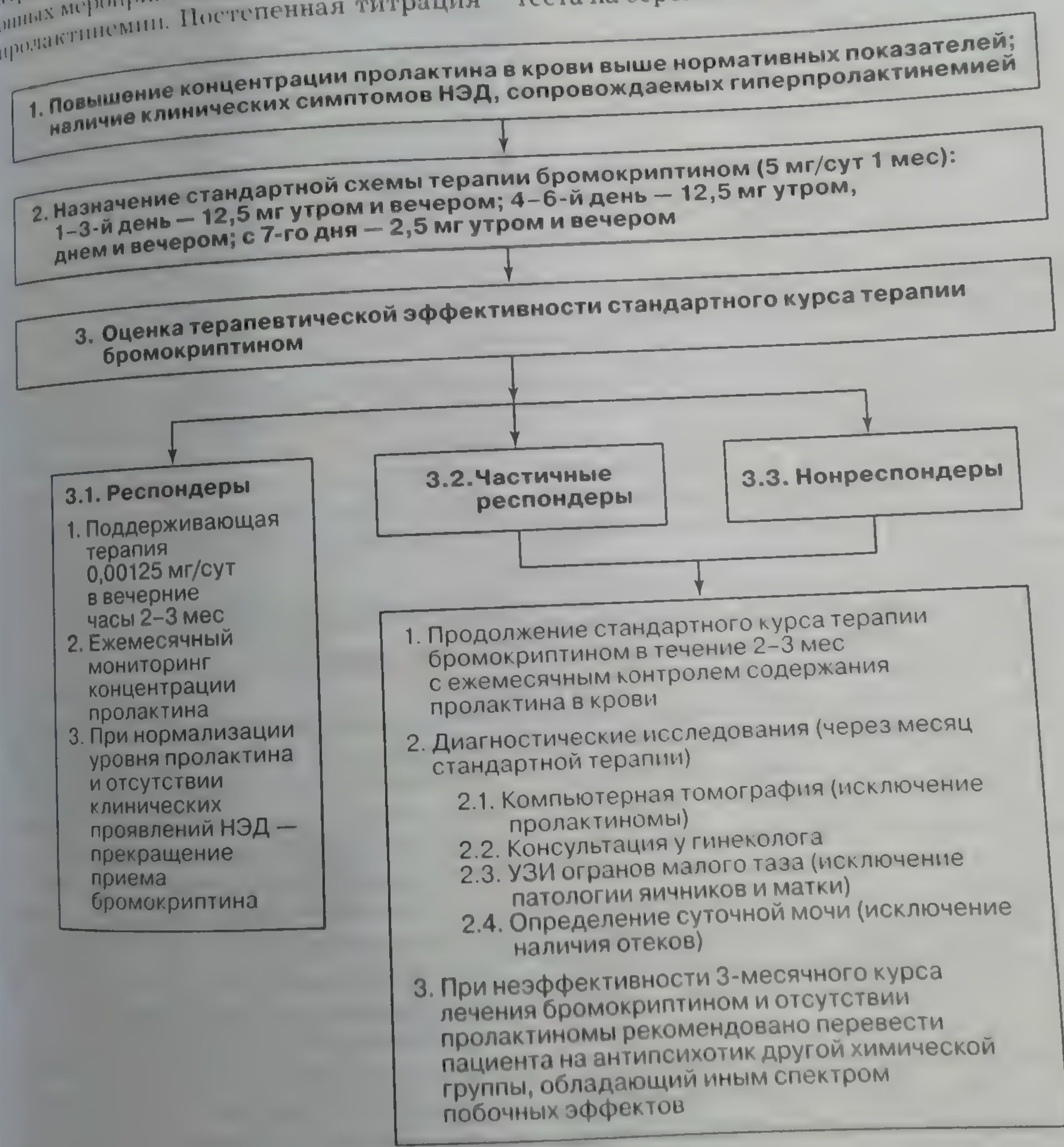


Рис. 24.4. Алгоритм проведения корректирующей терапии нейролептической гиперпролактинемии бромокриптином. ГП — гиперпролактинемия, НЭД — нейроэндокринные дисфункции, УЗИ — ультразвуковое исследование

Рис. 24.5. Алгоритм проведения коррегирующей терапии нейролептическим

[illegible]

[illegible]

Метаболические нарушения

Общая заболеваемость соматическими расстройствами у лиц страдающих психическими заболеваниями значительно выше, чем в популяции в целом. Показатель смертности только от сердечно-[illegible]

Из [illegible] психическими расстройствами. [illegible] факторы риска [illegible] лекарственных нарушений [illegible] побочных эффектов антипсихотических препаратов. При [illegible]

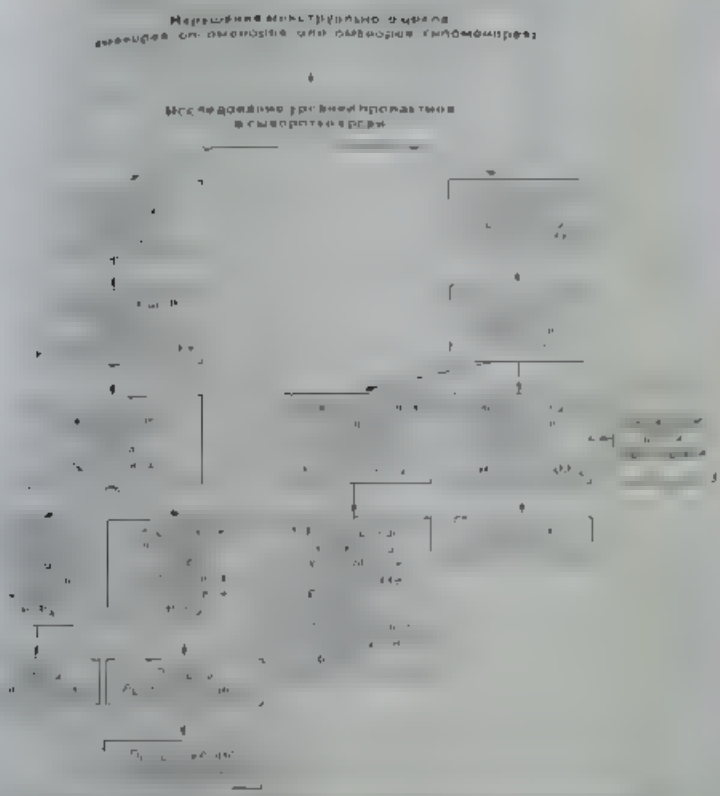


Рис. 24.6. [illegible] гонадных КМЦ — нарушения менструального цикла

[illegible] ует по меньшей мере 80 лет [illegible] снижение клиницистов работающих в различных областях медицины. Тем, кто «метаболический синдром» был выделен в связи с тем, что его клинический [illegible] окружности талии, помогает выявить [illegible]

[illegible]

[illegible]

По данным [illegible] метаболического [illegible]

до 49.3% [illegible] насыщенных сахар[illegible]

Клинические признаки [illegible]

Современные подходы к определению [illegible] критерии, разработанные Международ[illegible]

- Абдоминальное ожирение ([illegible] талии — более 80 см) и любые два из че[illegible]
- Концентрация триглицеридов [illegible] ммоль/л) или проведение гип[illegible]
- Концентрация холестерина [illegible] липопротеидов высокой плотности ниже [illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible] этой патологии в общей популяции [illegible] [illegible] имеют другими побочными эффектами [illegible] талии менее значимы из-за [illegible]

Для практикующего врача [illegible] не определить наличие и [illegible] а также оценить, является ли [illegible] массы тела побочным эффектом [illegible]

Определение вида ожирения [illegible] [illegible] ремия, а не общего для гинекоидного [illegible] рального, очень важно в связи с [illegible] что именно оно представляет большую [illegible] риск в отношении общего состояния здоровья пациентов, что сопряжено с [illegible] распределением жировой ткани в области живота и вокруг внутренних органов по сравнению с отложением жира в подкожно-жировой клетчатке, характерным для общего или глютеофеморального видов ожирения. Такое разделение типов ожирения имеет большое значение, особенно при установлении диагноза [illegible]

[illegible] объема талии и бедер (мужчины — [illegible]

менное определение метаболического синдрома включает только [illegible] «объем талии», показатель [illegible] объемов талии и бедер может [illegible] быть [illegible]

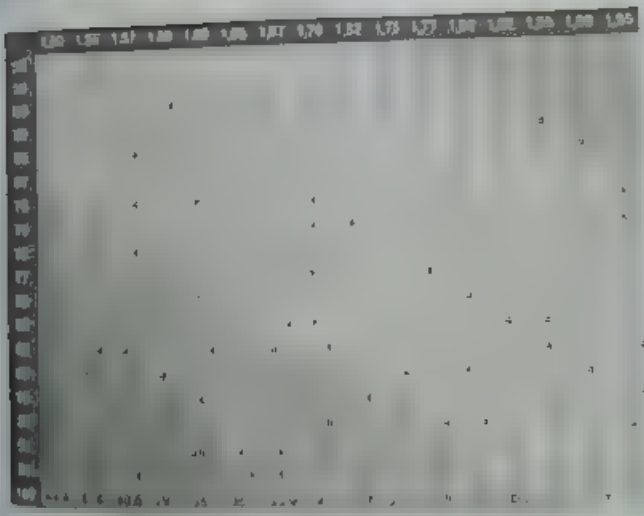


Fig. 24.7 [illegible]

[illegible]

[illegible]

- [illegible]
- Социальные и поведенческие [illegible] нормальное [illegible]
  [illegible]
  [illegible]
  [illegible] к обучению.
  [illegible] задавшем жирной

[illegible] тела. Кроме того, фармакокинетические показатели могут изменяться с ум[illegible]

[illegible] мир, пациенты с аффективными [illegible] были более чувствительны к ра[illegible] побочных эффектов при применени[illegible]

Таблица 24.2. [illegible]

[illegible] на нервную ткань	Антидепрессанты	Нейролептики	Антиконвульсанты	Другие препараты
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	
[illegible]	[illegible]	Карбамазепин	[illegible]	
[illegible]	[illegible]	Пипотиазин [illegible]	Зопрасидон	Бензодиазепины
[illegible]	[illegible]	[illegible]		
[illegible]	Рибоксифен			Аминопуртон

Клинические рекомендации

Таблица 24.3

Конструкты	Вторичные вычисляемые данные	Интерфейсы	Логический уровень
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]

- Соблюдение диеты (снижение [illegible] пищи до 800–1500 ккал/день), [illegible] ограничение высококалорийных, богатых жирами и са-[illegible]
- [illegible]
- [illegible]
- [illegible]
- Снижение массы тела приводит [illegible]
- острые психозы
- тяжелые соматические заболевания [illegible] состояния, при которых [illegible]
- беременность и кормление грудью.

Обобщенный вариант ведения больных с фармакогенным ожирением представлен на рис. 24.8.

Как указывалось выше, следует помнить о возможном развитии различных [illegible] макотерапии. Основные клинические [illegible] включать

- исследование содержания глюкозы в плазме крови
- исследование содержания [illegible]
- [illegible]
- консультацию невролога,
- медикаментозную терапию [illegible]

сле консультации эндокринолога [illegible]

[illegible]

Рис. 24.6. [illegible]

[illegible]

Гепарин 1 мл п/к 3 инъекции 2 раза

Фуросемид 20 мг по 1 таблетке

[illegible]

Схема 3

[illegible] синдром + нарушения мочевого [illegible]

[illegible]

Рекомендации [illegible]

Дистиреоз

Дистиреоз [illegible] Эутиреоз [illegible] [illegible]

Клинические признаки и симптомы

[illegible] повышенной влажности и, [illegible]

брадикардия, снижение пульсовой волны, боли в мышцах, слабость, запоры, кровоточивость десен, снижение аппетита и разрушение зубной эмали. Характерны сухость кожи с гиперкератозом в области локтевых и коленных суставов, ломкость волос. Пальпация щитовидной железы в ряде случаев позволяет обнаружить увеличение I–II степени при сохранении подвижности и эластичности.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Для установления диагноза дистиреоз [illegible] определение концентрации гормонов [illegible] и свободного тироксина). Особое внимание [illegible]

[illegible] результат

[illegible] ТТГ и T_4 [illegible]

[illegible] сегментоне и гипопирезо [illegible] остаются, а также он меньшем мер

[illegible] В случае дефицит остается [illegible]

[illegible] обследование больного, а [illegible]

[illegible] выше и таких клинических при [illegible]

Организационные вопросы выявления нейроэндокринных дисфункций у пациентов с психическими расстройствами

[illegible]

[illegible] ность регулярных профилак[illegible]

[illegible] х заболеваниях в пр[illegible]

В тех случаях, когда возможн[illegible]

[illegible] терапевтических для нейроэнд[illegible]

[illegible] ность Совмещ[illegible]

[illegible] х мероприятий, а также выпер[illegible]

[illegible] снижение дозы преп[illegible]

Список литературы

[illegible] Кусин В.А. [illegible]

[illegible] 2012 [illegible]

[illegible] Горобец Г.Н. Буланов В.С. Ла[illegible] А.В. Васильев А.М. Практические [illegible]

[illegible] Москва М. [illegible]

[illegible] 2000

[illegible] C.W. [illegible]

[illegible] psychotic [illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible] psychotic drugs [illegible]

[illegible] recidivism study

[illegible]

[illegible]

[illegible] try. — 2007. — Nov. — Vol. 40. — № 4

[illegible]

[illegible] als of Intervention Effectiveness (CA

[illegible] Schizophr Res. — 2005. — Vol. [illegible] P. 19–32.

[illegible] Can J Psychiatry. — 2000. — Vol. [illegible] P. 480–491.

25. O'Connor D., Guerterman H., Lowe [illegible] entific basis of clinical practice [illegible] C.M. W[illegible] Rutherford W[illegible]

Глава 25. Эпилепсия

[illegible]

- [illegible]
- [illegible]
- хронические [illegible] где достигающие степени деменции

Эпидемиология

[illegible] распространенность — 0,5–1%. [illegible] в течение жизни пере[illegible] [illegible] возрасте и по праву считается [illegible] центров.

Классификация

[illegible]

Идиопатическая эпилепсия характеризуется [illegible] форма эпилепсии [illegible] а также [illegible]

[illegible]

Дополнительные клинические исследования

[illegible]

- [illegible]
- [illegible]
- [illegible]

[illegible]

- [illegible]
- [illegible]
- [illegible]
- [illegible]
- [illegible]
- [illegible]

[illegible] тактики лечения. Исп[illegible]

- Магнитно-резонансная томография (МРТ) показана всем больным эпил[illegible]
- **Компьютерная томография (КТ)** – в настоящее время признана адекватн[illegible] только для выявления опухоли голо[illegible]
- Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ)

Особенно важное значение имеет постановка анатомического диагноза с помощью МРТ у больных

- с припадками в первые годы жизни,
- при парциальных припадках
- при фармакорезистентной эпилепсии

Клинические признаки и симптомы

П[illegible] характерны следующие общие [illegible]

- внезапное начало,
- [illegible] до 5–10 мин),
- [illegible]
- [illegible]

Н[illegible] диагностики [illegible]

[illegible]

- [illegible]
- [illegible]
- [illegible]

[illegible] Обычно рас-

[illegible]

испытывает болезнь во время ауры, это [illegible] что он теряет до утраты сознания (обычно лишения на ауру нет)

несколько секунд (иногда доли секунды)

[illegible] обмороков при падении

[illegible] припадков, то их обычно на-

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible] или пессимизмом

[illegible]

[illegible] у ней любые приступы только на осно-

[illegible] ста. В рамках

бронхиальную астму («эпилепсия легких»), пароксизмальную тахикардию («эпилепсия сердца»), а также различные вазомоторные пароксизмы (побледнение и покраснение, приступы резкой потливости, приступы гипертермии, приступы острого живота и др.). В более поздних работах вегетативные пароксизмы изучались в основном при «диэнцефальной эпилепсии». При данном заболевании был описан целый комплекс вегетативных проявлений: [illegible] холода, озноба и потливости, булимии или апорексией, нарушением частоты

В [illegible] время [illegible]

[illegible] рост [illegible]

тревожно бьется в груди», «сильно ударяется в грудную клетку», обычно ощущения носят крайне неприятный, [illegible]

сердечных сокращений не [illegible]

и напряжением. Возникая [illegible]

рост на 60–50 мм рт.ст. [illegible]

дем его повышения (наиболее характе[illegible]

Висцеральные (лат. [illegible] доминальные) кризы характеризуются ощущением тяжести и распир[illegible]

переполнения желудка, жжения боли. Сопровождаются явлениями аэрофагии (заглатывания или засасывания воздуха, который затем отходит из желудка в виде шумной отрыжки), рвотой, бледностью кожного покрова, тахикардией или брадикардией, снижением артериального давления, «рвотными судорогами», ощущением абдоминального дискомфорта, императивными ложными позывами к дефекации, тяжестью ур[illegible] болью в животе, ощущением вздутия [illegible]

[illegible] выделяют различные [illegible]

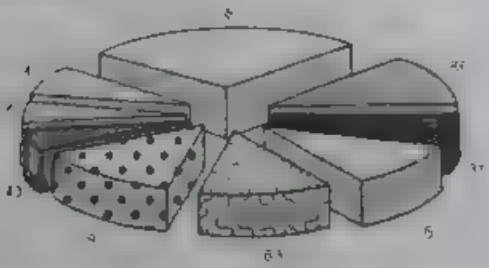


Рис. 25.1. [illegible]

[illegible]

[illegible] форма [illegible]

[illegible]

[illegible] которой [illegible] собственная речь [illegible]

[illegible] уверенностью, что все это [illegible]

Внешние [illegible] перечисленных «ужасных» [illegible] обнаруживались следующие [illegible]

- [illegible] формирования и клинических [illegible] или целиком на группы [illegible] [illegible] функциональной конструкции [illegible] [illegible]
- [illegible] перечисления «ужасного» при этом [illegible] носит глобальный характер [illegible] сопутствующих [illegible] больных случаев [illegible]
- [illegible] процесса приводит к видоизменению структуры феномена «ужасного», объединению содержания [illegible]

нарушения.

[illegible] возникновение при [illegible]

причем при правосознании [illegible]

[illegible] содержание которых [illegible] называния «ощущения [illegible] нарушения речи, ре[illegible] [illegible] чтобы впереди [illegible]

[illegible] в проникновении фразы понимания [illegible]

[illegible] мысли прекратилось (« в голове нет [illegible]

[illegible] мысль «стала мыслей») или появля[illegible]

[illegible] чувства выстраивания, в которых больного застает [illegible]

[illegible] нарушение мости в сознании, при чем [illegible] подчеркивают такие [illegible] мущего [illegible] бывает [illegible] мышления мысли [illegible]

[illegible] при [illegible] относят расстройства [illegible] выражаются в пре[illegible]

[illegible] больного [illegible] мутности [illegible] провалы [illegible]

[illegible] не трактуемы по ходу текущей деятельности [illegible] восприниматься. Во время приступов провалы

[illegible] поведенческие феномены, а также трудности обучения в детском возрасте [illegible]

[illegible] ньшей [illegible] ьшо [illegible] в расстояньи [illegible]

- [illegible]

[illegible] деятельности больных изменен[illegible]

- Маниакальные состояния [illegible] переживаниями, чувством восторга, блаженства, благостности, которые больные сравнивают с состоянием детского опьянения. Это сопровождается приятными изменениями при восприятии окружающего. Черты людей кажутся пациентам более правильными, люди воспринимаются обаятельными, их взгляд излучает душевную теплоту. Больные не совершают активных действий, соответствующих своим положительным эмоциональным переживаниям, их поведение сопровождается пассивностью, вялостью, ускользаре[illegible]
- **Дисфорические припадки** протекают в виде злобно-тоскливого аффекта с агрессивностью, раздражительностью, злобностью по отношению к окружающим. [illegible] **больные подчеркивают отсутствие причин для появления эксплозивных** [illegible], жалуются на то, что такие [illegible] им мешают, но они появляются всякий раз спонтанно и не в [illegible]

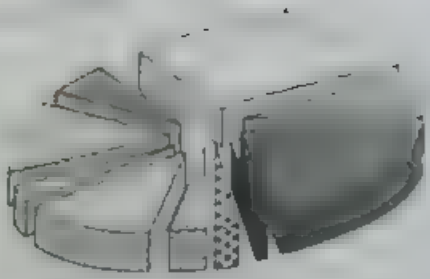
Рис. 23.2 [illegible]

мышления, причем воспринимаемое со стороны, а чувствую эту жизнь в себе»). Это ощущается как фоб-

сти тела), и душевное перемещение («становилось начальной, наглой, прямой»). Во всех наблюдениях деперсонализационные расстройства носят характер эпилептических пароксизмальных состояний длительностью от нескольких секунд до 5–10 мин. В момент пароксизма больные испытывают состояние оцепенения, не могут пошевелиться, отве-

е окружающими, не понимают смысла заданных вопросов. Пациенты жалуются на потерю внутреннего смысла предметов и явлений, неспособность связать внешний вид объекта с его сущностью, невозможность создать мысленную картину окружающего мира. Нередко такие состояния сопровождаются непроизвольным мочеиспусканием и нецеленаправленными действиями. Эти пароксизмы сочетаются со следующими

— оптико-вестибулярные нарушения («земля уходит из-под ног», «ж



потери остроты четкости

Рис. 25-3. [illegible] наблюдений (n = 86)

- Приступы зрительных галлюцинаций встречаются чаще других вариантов галлюцинаторных припадков при эпилепсии. Такие приступы обычно проте-[illegible]

знакомых лиц и фигур людей могут [illegible] кажется, что они смотрят кино и называют картины из далекого прошлого.

- Слуховые галлюцинации [illegible] куются тем, что носят чаще не вербальный характер, а выражаются в кратковременном мнимом восприятии музыки или природных и бытовых шумов с характерным ритмичным звучанием. Музыкальные и ритмические слуховые [illegible] произвольном оживлении впечатлений [illegible] тельно воспринимал в прошлом [illegible] ют самостоятельный пароксизм. [illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible] движения, мрачность, угрюмость [illegible] раздражительность, злобность, тревога, страх, снижение работоспособности. При появлении этих симптомов родственники больных, а в некоторых случаях сами больные, пытаются принять меры предосторожности, но это обычно не удается, так как они не могут точно предугадать время появления припадка.

- Первым проявлением тонико-клонического припадка служит аура: моторная, адверсивная, ротаторная, дрожательная, слуховая, вегетативная, висцеральная, психическая, в том числе идеаторная, аффективная, психосенсорная [illegible] возникающая более чем у половины больных, развивающийся вслед за аурой, судорожным припадком (старое название — вторично генерализованный [illegible] припадок). [illegible] называется [illegible] припадки аура отсутствует [illegible]

[illegible]

[illegible] с прямыми и

[illegible] рого распространяющ[illegible]

[illegible] ка, причем при фаза [illegible]

[illegible] вибрирующие [illegible]

[illegible] выдерживающие [illegible] ра. Длитель-

[illegible]

[illegible] 1 1 4

[illegible] В некоторых больных сон может быть [illegible]

[illegible]

[illegible] и фистулы [illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible] стремится куда-то войти) так и после [illegible] конвульсивные действия со злобно [illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible] можно прищадью требуется два слова [illegible] условно конфликтная ситуация [illegible]

[illegible]

[illegible] от 30 мин до нескольких часов [illegible] При истерических при-

[illegible]

[illegible] Фаза клоунизма. Нет [illegible]

[illegible]

[illegible] с отсутствием обычных припадков

[illegible] Дети (1001 и ра-

[illegible]

[illegible]

- [illegible]
- [illegible] не мо пре [illegible]
- [illegible] трачи
- [illegible]

[illegible] фуросемида и возбудителей столбняка

- [illegible]
- [illegible] ниями [illegible] на [illegible] ной [illegible]
- [illegible] тяжелые поражения мы в [illegible] фоне про-
- [illegible]
- [illegible] электротравмы различной тяжести [illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

- [illegible] (симптоматическая шизофрения)

- [illegible] сходными с различными фабулой (бред [illegible]

[illegible] кофеин, хлоротиазид для альтер- [illegible]

- **Галлюцинаторно-параноидные эпи-** [illegible]

- [illegible]

[illegible]

- [illegible]

[illegible]

- [illegible]

[illegible]

Все перечисленные формы эпилептических психозов (как острых, так и хронических) можно наблюдать либо при возникновении заболевания (или обострении отношения между эпилептическими припадками и психозом), либо при прекращении или прекращении эпилептических припадков в результате формирования нормализации ЭЭГ альтернативных припадками и психозом. Кроме того, имеют психозы, не связанные с течением [illegible] не как эпилептические психозы, а как психозы у больных эпилепсией.

Случаи эпилепсии с преобладанием психических припадков, преходящих психических расстройств, острых и хронических психозов принято относить к скрытой (latente) эпилепсии (epilepsia latenta).

Перманентные (постоянные) психические расстройства при эпилепсии

[illegible] у большинства больных (46,8%) отмечены изменения личности [illegible]

Особенности эпилепсии в детском возрасте

и резистентным к

роками идей

гут скрываться

проявлениями эпилептические прист

за эпилепсию часто принимают неэп

трочь закрыв синкопал

не приписыв

Некоторые специалис

в эпилепсию и расценивают как

расстройства

не только у взрослых бо

но у их ро

в полном неведении. Такие б

голами без д

вот прот

На самом деле как пр

ф

ния, в родословной

[illegible]

[illegible]

[illegible]

Клиническая рекомендация

Мониторинг

Современное лечение противоэпилептическими препаратами

[illegible]

[illegible]

- [illegible]
- [illegible]
- [illegible]

Какими бывают игры

Необходимо использовать

Принципиальность терапии

[illegible]

[illegible] // Pyc and psych — [illegible]

[illegible]

[illegible]

[

РАЗДЕЛ IV

ОСНОВНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ДЛЯ ТЕРАПИИ КЛИНИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ*

* Составитель Ю.В. Аксенов

Описания лекарственных средств

Международные непатентованные наименования (МНН)

МНН

Глиметирид
(Glimepiride)

Торговые наименования (ТН)

ТН

Авандия
(Avandia)

Фирма-изготовитель (Вхлаке Продаксиен Франция)

МНН

Комбинированные лекарственные средства

МНН

Неомицин/дексаметазон
Neomycin/ Dexametazon

А

Адеметионин (Ademetionine)

[illegible]

Форма выпуска

[illegible]

Механизм действия

[illegible]

Фармакокинетика

[illegible] растворяющиеся только в кислой [illegible] приеме внутрь 400 мг при [illegible]

Фармакодинамика

Распределение. Связывание

[illegible] через 36 Независимо от пути введения [illegible]

Метаболизм [illegible]

Выведение [illegible]

Показания к применению

[illegible]

Дефициты [illegible]

Фармакокинетика

Фармакодинамика

Клиническая фармакология

Показания к применению

Противопоказания

Способ применения и дозы

Побочное действие

[illegible]

Показания к проведению

[illegible]

Подготовительные действия

[illegible]

Рабочие действия

[illegible]

Перед процедурой

[illegible]

Синонимы

Азепарин
[Azeparine]

Формы выпуска

Механизм действия

Фармакокинетика

[illegible]

[illegible] применения

[illegible]

[illegible]

Противопоказания

[illegible]

Побочные действия

[illegible]

Дозы и способы

[illegible]

Передозировка

[illegible]

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Риск, связанный с

[illegible]

Аксамон®

Показания

- Сенильная деменция, болезнь Альцгеймера

Противопоказания

Гиперчувствительность к любому из компонентов препарата

рбция, беременность и период лактации

Способ применения и дозы

Длительность лечения определяется лечащим врачом

[illegible]

[illegible]

[illegible]

Прочие показания

Побочное действие

Особые указания

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

Амисульприд
(Amisulpridum)

[illegible]

Формы выпуска

[illegible]

Механизм действия

[illegible]

Фармакокинетика

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

Показания к применению

[illegible]

Способ применения и дозы

[illegible]

[illegible]

[illegible]

Показания для применения

[illegible]

Способ применения

[illegible]

Синонимы

[illegible]

Амитриптилин (Amitriptyline)

[illegible]

Форма выпуска

Таблетки, покрытые оболочкой

Механизм действия

[illegible]

Предостережения, контроль терапии

Особые указания

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

Автомобили (Автомобилизм)

Формальности

Механизм действия

Формальности

[illegible]

[illegible]

Показания к применению

Способ применения и дозы

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

Синонимы

Афобазол
(Afobazolum)

Фармакологическая группа

Механизм действия

Фармакокинетика

Показания к применению

Отмены при отказе от курения

Способ применения и дозы

Противопоказания

Б

Бромгидрат хорфенилэфедрамезатона (Bromhydrate chlorphenylbenzodiazepine)

Показания

Механизм действия

Фармакокинетика

Показания к применению

Способ применения и дозы

Противопоказания

Побочные действия

стороны приема ЖКТ сухость во рту

Особые указания

В

Предостережение, контроль терапии

[illegible]

[illegible] на 4% [illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible] расширяется на 33% [illegible]

[illegible]

[illegible]

Синонимы

[illegible]

Г

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

Гамма-аминомасляная кислота (Gamma aminobutyric acid)

[illegible]

[illegible]

[illegible]

Гидроксизин
(Hidroxyzine)

Форма выпуска

Механизм действия

Фармакокинетика

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

Д

Дипиридамол (Дипиридамол)

Форма выпуска

Механизм действия

Фармакодинамика

Показания к применению

Противопоказания к применению

[illegible]

[illegible]

Синопины

Доксиламин (Doxylamine)

Фармакологическое [illegible]

Механизм действия [illegible]

Фармакокинетика [illegible]

Показания к применению [illegible]

Противопоказания [illegible]

Побочные эффекты [illegible]

Особые указания [illegible]

Передозировка [illegible]

Взаимодействие с другими лекарственными средствами [illegible]

Синопины [illegible]

Дулоксетин (Duloxetinum)

Фармакологическое [illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

3

[illegible]

[illegible]

Полезные действия

[illegible]

Особые указания

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

Показатели приложения

[illegible]

Список приложений к главе

[illegible]

Приложение [illegible]

- [illegible]
- [illegible]
- [illegible]
- [illegible]
- [illegible]
- [illegible]
- [illegible]
- [illegible]

[illegible]

Плановые показатели

[illegible]

Зо хмидем
(Zolpidem)

Бензопиклон
(Zuclopenthixol)

Показания

Противопоказания

[illegible]

[illegible]

[illegible]

И

Идебенон (Idebenone)

Форма выпуска

Механизм действия

Фармакокинетика

Показания к применению

Способ применения и дозы

Противопоказания

Побочное действие

Передозировка

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Специальные

Имипрамин (Imipramine)

Форма выпуска

Механизм действия

Фармакокинетика

[illegible]

[illegible]

[illegible]

Побочные эффекты

[illegible]

Предосторожности, взаимодействия

[illegible]

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

[illegible] на ЦНС с алкоголем всего [illegible]

[illegible]

Беременность и беременность с кормлением грудью

[illegible]

При одновременном применении

[illegible]

К

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

Противопоказания

[illegible]

Побочные действия

[illegible]

Предостережения, контроль терапии

[illegible]

Кверцетин

[illegible]

Показания к применению

[illegible]

Противопоказания

[illegible]

[illegible]

Кветиапин (Quetiapinum)

[illegible]

Форма выпуска

[illegible]

Механизм действия

[illegible]

Кумопрамин
(Сальпрозин)

Формула [illegible]

Молекулярная масса [illegible]

Формула [illegible]

Синонимы [illegible]

Показания к применению [illegible]

Противопоказания [illegible]

тиоксантенов из группы дибензо [illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

Л

Ламотриджин (Lamotrigine)

[illegible]

Показания к применению

[illegible]

Способ применения и дозы

[illegible]

Противопоказания

[illegible]

Побочные действия

[illegible]

Передозировка

[illegible]

Синонимы

[illegible]

Ламотриджин (Lamotrigine)

[illegible]

Форма выпуска

Механизм действия

[illegible]

Фармакокинетика

[illegible]

взрослые здоровые добровольцы —

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

Синонимы

Лития карбонат (Lithium carbonate)

[illegible]

Фармакологическая группа

[illegible]

Механизм действия

[illegible]

Фармакокинетика

[illegible]

Показания к применению

[illegible]

[illegible]

Противопоказания

[illegible]

Побочные действия

[illegible]

Предосторожности, контроль терапии

[illegible]

Взаимодействие

Литий применять при нарушениях [illegible]

[illegible]

литий в кровь через 12 ч после [illegible]

Передозировка

[illegible]

Литиоксибутират (Lithium oxybutirate)

Фармакология

Механизм на действие

Фармакокинетика

Показания

Противопоказания

Странични ефекти

[illegible]

[illegible]

[illegible]

Лечение гипнозом

[illegible]

Первые опыты

[illegible]

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

[illegible]

[illegible]

[illegible]

Гипнотерапия может проводиться в общем [illegible] в начале [illegible]

[illegible]

Список литературы

Синонимы

[illegible]

Морфиния (Morphinum)

[illegible]

[illegible]

[illegible]

Формула [illegible]

[illegible]

Показания к применению

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

Дозы [illegible]

[illegible]

Противопоказания

[illegible]

Побочные действия

[illegible]

Медалепы (Siedz/ рыб)

При приеме ор

При лечении и профилактике разных бо

Особые указания

Передозировка

При одновременном приеме антибиотиков

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Мезокарб
(Mezokarb)

[illegible]

[illegible]

[illegible]

Мелоксикам
(Meloxicam)

[illegible]

[illegible]

Фармакодинамика

[illegible]

Показания к применению

[illegible]

Способ применения и дозы

[illegible]

Противопоказания

[illegible]

Побочные эффекты

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

Мелоксикам

[illegible]

[illegible]

Код АТХ N02XX

Фармакологическое действие

[illegible]

Фармакокинетика и работа [illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

Мотивация

[illegible]

[illegible]

[illegible]

Мидазолам

[illegible]

[illegible]

Фармакокинетика

[illegible]

Показания к применению

[illegible]

Противопоказания

[illegible]

Применение во время беременности и кормления грудью

[illegible]

Способ применения и дозировка, дозировка

[illegible]

Побочное действие

[illegible]

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

[illegible]

Передозировка

[illegible]

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

[illegible]

[illegible]

[illegible]

Мебендазол
(Mebendazolum)

[illegible]

Механизм действия

[illegible]

При отравлении

[illegible]

Формы выпуска

[illegible]

[illegible]

Показания к применению

[illegible]

Мелеагранин (Meleagranin)

[illegible]

[illegible]

[illegible]

Мирталекс
(Мильзапрес)

[illegible]

[illegible]

[illegible]

Синонимы

Морфолиноэтилтиоэтоксибензимидазол (Morpholinoethylthioethoxybenzimidazole)

Форма выпуска

Механизм действия

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

Н

О

Оксаламы (Oxalepam)

Фармакологическое действие

Механизм действия

Фармакокинетика

Показания к применению

Способ применения и дозы

Побочное действие

Противопоказания к применению

Передозировка

Специальные указания

[illegible]

[illegible]

[illegible]

Он выбрал не [illegible]

[illegible]

[illegible]

[

Для планирования, м³	Объем [illegible] для [illegible] [illegible], м³
[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]

Протокол [illegible]

П

Паспортной (бланкового)

[illegible]

[illegible]

Форма [illegible]

Указатель хр[illegible]

[illegible]

Показания к применению

Шифрограмма, в том числе в фам[illegible]

Способ приспособления

[illegible] бланком [illegible] и [illegible]

[illegible] не требуется. У некоторых [illegible]

[illegible] и [illegible]

[illegible] не требуется [illegible]

[illegible] дому при наличии и [illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

В производстве [illegible] другими лекарственными средствами

Полимерами скорее всего не учили

[illegible]

[illegible] Полимерами не выз[illegible]
[illegible]ствия биотерапевтами

[illegible] Почему все остальные предме[illegible]

[illegible] ста[illegible]
[illegible] мельчайшие
Кроме того, [illegible]

[illegible]

[illegible] отбирающие в
[illegible] стенки тромбо
[illegible]

Варокетин (Paroxetine)

Взаимные усиления действия [illegible]

Синонимы

Перициазин
Periciazine

[illegible]

Показания к применению

[illegible]

Механизм действия

[illegible]

Противопоказания

[illegible]

Фармакокинетика

[illegible]

Побочные эффекты

[illegible]

Передозировка

[illegible]

Способ применения

[illegible]

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

[illegible]

Особые указания

[illegible]

Беременность и лактация

[illegible]

Дети

[illegible]

Противопоказания

[illegible]

Форма выпуска

[illegible]

Показания к применению

[illegible]

Способ применения и дозы

[illegible]

Предостережения, контроль терапии

[illegible]

Перекладина

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

[illegible] вещества, вызывающие артериальную гипертонию

Прокаинсодержащими применяются с осторожностью, возможно усиление их антихолинергического эффекта, при этом антихолинергический эффект

Синонимы

Пирацетам
(Piracetamum)

Форма выпуска

Механизм действия

Пирацетам усиливает в мозге [illegible]

Фармакокинетика

Способ применения и дозы

[illegible]

Средства с умеренным эффектом [illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

Меры предосторожности

[illegible]

Противопоказания

[illegible]

Пирацетам
(Piracetam)

Показания к применению

Способ применения и дозы

Побочные действия

Предосторожности, контроль терапии

Особые указания

[illegible]

[illegible]

[illegible]

- [illegible]
- [illegible]
- [illegible]

P

Po перелом
Reperidonum

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

Перемещения

Взаимодействие дружины
с государственными органами

Синонимы

C

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Сертралин (Sertraline)

Фармакокинетика

Cyanispex
(Scaphiseis)

[illegible]

[illegible]

Показания к применению

[illegible]

- [illegible]
- [illegible]
- [illegible]

Способ применения и дозы

[illegible]

[illegible]

Предостережения и контроль терапии

[illegible]

Перекрестная

[illegible]

Т

[illegible]

[illegible]

[illegible]

Тиоплатин
(Thiotaxum)

Фармакологическая

Показания к применению

Способ применения и дозы

Взрослым: При острых опухолях мочи до

Внутрь: 1 раз в сутки, увеличивая до суточной

спустя 10–14 дней. Курс лечения –

Детям: Суточная доза

детям интратекально и

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

[illegible]

Синонимы

[illegible]

Тразодон (Trazodone)

[illegible]

Форма выпуска

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

Трофахимерия по [illegible]

[illegible]

[illegible]

[

Φ

[illegible]

Противопоказания

[illegible]

Побочное действие

[illegible]

Предосторожности при беременности и кормлении грудью

[illegible]

Особые указания

[illegible]

Передозировка

[illegible]

Взаимодействия с другими лекарственными средствами

[illegible]

Совместимость

[illegible]

Флувоксамин (Fluvoxamine)

Блокатор обратного захвата серотонина

Форма выпуска

Таблетки, покрытые оболочкой

Механизм действия

[illegible]

Фармакокинетика

Самая достоверная информация получена при лечении [illegible]

[illegible]

[illegible] P450 — активной и неактивной форм [illegible]

[illegible] чем у лиц с нормальным [illegible]

[illegible]

Клиника [illegible] как правило [illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible] P450 2D6

Передозировка

[illegible]

[illegible]

[illegible]

Синонимы

Флунитразепам (Flunitrazepam)

Группа

Форма выпуска

Механизм действия

Фармакодинамика

Показания к применению

Схема применения и дозы

Противопоказания

Побочные действия

Предостережения, контроль терапии

[illegible]

[illegible]

Перехватчики

[illegible]

Взаимодействие Архитектуры [illegible]

[illegible]

[illegible]

Фармакокинетика

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

Фармакодинамика

[illegible]

[illegible] основным через [illegible] 10 соотношения 4 1) [illegible]

X

Хлордиазепоксид
(chlordiazepoxide)

Форма выпуска
Таблетки, покрытые оболочкой

Показания к применению

Способ применения и дозы
Внутрь. Доза индивидуальная и суточная и продол-

[illegible]

[illegible]

Предостережения, осторожности, [illegible]

[illegible]

Способ применения

Передозировка

[illegible]

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

[illegible]

Хлорпромазин (Chlorpromazine)

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

Хорифротиксеи (Chorifrotixeae)

[illegible]

[illegible]

[illegible]

Формы [illegible]

[illegible]

Показания к применению

[illegible]

Способы [illegible] дозы

[illegible]

[illegible]

[illegible]

Переливания

[illegible]

Предостережения [illegible]

[illegible]

Способы [illegible]

[illegible]

Э

Нитратораз («Бесплатрезин»)

[illegible]

[illegible]

Фармакологическое [illegible]

[illegible] дозировка. Обычно [illegible]

[illegible]

Показания к применению

[illegible]

Способ применения и дозы

[illegible]

В течение первой недели лечения рекомендуется доза 5 мг/сут, которая затем увеличивается до 10 мг/сут. В зависимости от индивидуальной реакции пациента доза может быть увеличена [illegible]

Пожилые пациенты (старше 65 лет). Решение [illegible]

Снижение функции почек. При легкой и умеренной [illegible] мл/мин, следует назначать нитратораз с осторожностью [illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1. [illegible]

Приложение 2. [illegible]

Приложение 3. [illegible]

Приложение 4. [illegible]

Приложение 5. [illegible]

Приложение 6. Приложение [illegible]

Приложение 1

Психофармакотерапия при беременности

[illegible]

[illegible] вуалировать [illegible]

[illegible] обычно [illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible] стрессе беременности.

[illegible] ещё на проведение [illegible]

[illegible]

[illegible] 19

[illegible]

[illegible] антиконвульсанты и некоторые [illegible]

[illegible] риска без абсолютных противопоказаний при беременности относится и мотриджин — карбамазепин и вал[illegible] (литий условно также относится к категории D, однако, учитывая выраженную токсичность, этот препарат не рекомендуется для применения во время беременности); из антидепрессантов — [illegible] рых ТЦА, из вальпроатов — некоторые [illegible] зепином, включая триклоциклазепин [illegible] выявлены единичные длительные

[illegible]

[illegible] при беременности

Антидепрессанты

- ИМАО: тератогенные эффекты не зафиксированы.
- Миртазапин [illegible] ниже во время беременности в связи с повышенным риском судорожных состояний у матери.
- СИОЗС: флуоксетин не обладает тератогенными свойствами, другие СИОЗС по всей видимости, также не тератогенны, но данные ограничены.
- ИМАО [illegible]

Анксиолитики и гипнотики

- Бензодиазепины: [illegible] тремор, диарея, рефлексы [illegible]
- Прочие анксиолитики [illegible]

Антипсихотики

- Типичные антипсихотики [illegible]

- Нейролептики [illegible]

[illegible]

- Высокопотенциальные антипсихотики, например галоперидол, [illegible] чительны при беременности [illegible] ЭПС у плода. Установлено [illegible] частоты ЭПС у плода от [illegible] та. Возможные ЭПС у плода [illegible] гиперрефлексия, [illegible] ные движения, тремор, [illegible] плода, которые могут перер[illegible]
- Атипичные антипсихотики [illegible]
- Пролонгированные [illegible]

Антипаркинсонические препараты (корректоры ЭПС при терапии антипсихотиками)

- Антихолинергические препараты рекомендуются для коррекции ЭПС во время беременности. Применение антихолинергических препаратов связано с повышенным риском врожденных [illegible] и неонатальными побочными эффектами [illegible] пранололом или атенололом.

Стабилизаторы настроения

- Литий: [illegible] ния во время беременности.

- [illegible]

[illegible] (и фетотоксично) [illegible]

- [illegible]

- Габапентин, ламотриджин, топирамат [illegible] не отражают полученные в исследованиях на животных. Ламо- [illegible] ой кислоты у крыс, в связи с чем могут [illegible]

Особенности применения [illegible] во время беременности

Применение карбамазепина

Прием карбамазепина во время беременности может привести к порокам раз- [illegible]

[illegible] можно успешно использоваться во время беременности в дозировке до 10 мг/кг, что не отражается на показателях фето- [illegible]

[illegible] беременности не повышает риск врожденных мальформаций и не способству [illegible]

Применение вальпроатов

Применение вальпроатов может вы- [illegible] с вальпроатами [illegible]

[illegible] применение вальпроатов в I триместр бере- [illegible] следует проводить с осторожностью. По последним данным, полученным в результате популяционных исследований, выяснено, что дозировка вальпроатов до 1000 мг/сут не оказывает тератогенного действия. Однако это относится только к семьям с неотягощенной наследственностью по врожден- [illegible]

[illegible]

[illegible] ку с 1992 по 2004 г. [illegible] в период беременности [illegible]

фарин [illegible] составила 2,9%, что [illegible] лишь лишь много 3

[illegible] дит к резкому снижению концентрации

[illegible] талотриденина у беременных несмотря [illegible]

Применение фенитоина

Ф[illegible] ных контрацептивов, что может [illegible]

[illegible] дина достигает 10%. Фетальный [illegible] синдроме включает [illegible]

[illegible]

[illegible] дия. Однако [illegible]

Применение топирамата

[illegible]

Применение вальпроевой кислоты

[illegible]

Применение вальпроевой кислоты

[illegible]

Применение фенобарбитала

[illegible]

Применение фенобарбитала

[illegible]

Применение ацетазоламида

[illegible]

Применение оксарбазепина (Трилептала)

[illegible]

Психофармакотерапия при кормлении грудью

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

1. У [illegible] по функции Ф — тщательный [illegible] с учетом их [illegible]

[illegible] выполнять либо [illegible] риск для [illegible]

4. Обсуждать с матерью риски и пользу средств при беременности и кормле- [illegible]

[illegible] и известных при [illegible]

[illegible] беременности. Корректировать дозу необходимую для поддер- [illegible]

[illegible] можно медленно увеличивать дозу до уровня предшествующего беременности

11. Мониторировать поступление препарата между женщиной с грудным молоком, инструктировать принимать [illegible] принимать на ночь препарат [illegible] можно в этот период

Лекарственные взаимодействия

Комбинированное применение

ф дипина с развитием
ффектов. В то же время прием

CYP3A4 не будет

Идентификация потенциальных фармакокинетических взаимодействий

на уровень элиминации препарата

При хроническом эл

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible] приобретают клинич[illegible]

[illegible] среды и слюны. Изменения pH-среды

[illegible] pH [illegible] от 4,6 до 8

[illegible]

Формы препарата подвергаются более

[illegible]

Клиническая значимость показателей фармакокинетики

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible] и для

класса СИОЗС преп[illegible]

чаще сопровожд[illegible] с развитием [illegible]

[illegible]

для поддержания желаемого эфф[illegible]

[illegible]

более частый суточный прием для [illegible]

[illegible]

ным периодом полужизни может [illegible]

[illegible]

на комплаентность и связи с обязат[illegible]

[illegible]

на всасывание, распределение [illegible]

при их сочетанном применении [illegible]

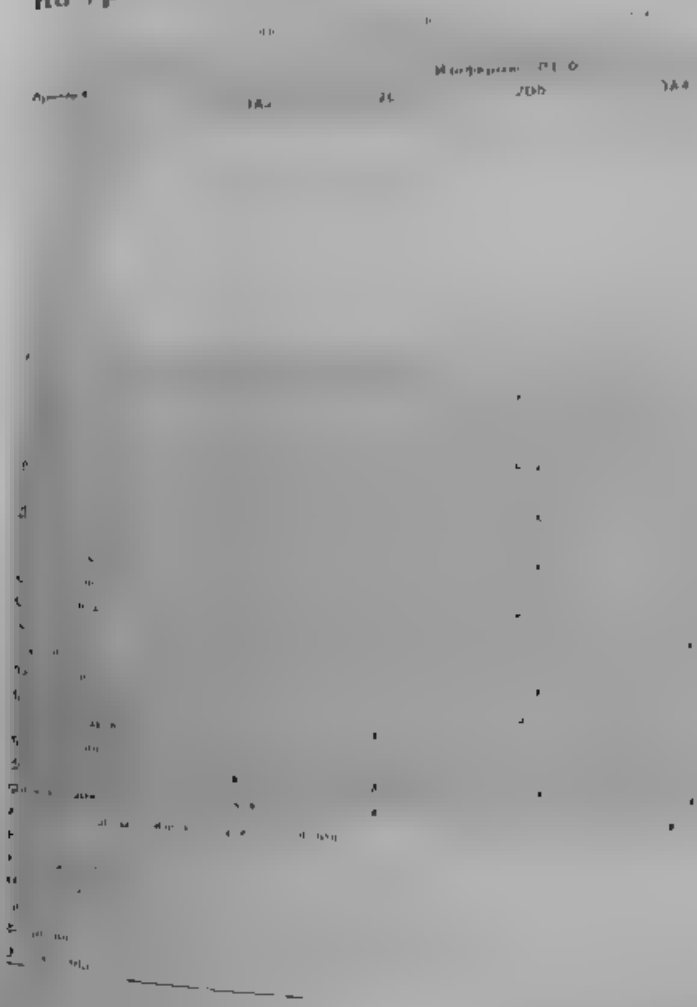
[illegible]

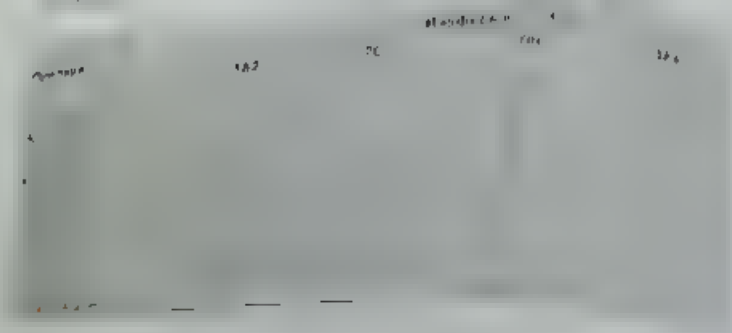
в желудочно-кишечном

[illegible]

Приложение 4

Лекарственные взаимодействия на уровне изоферментов печени





10 M

Приложение 3

Способы введения психотропных средств

[illegible]

[illegible] лекарственного [illegible]

от дополнительных расходов на шприцы, системы для внутривенного введения растворов и т. д.), такой способ введения [illegible]

При назначении препарата внутрь требуется активное участие больного в соблюдении терапевтического режима (частота приема дозы лекарств и т. д.)[2]. Кроме того, в этой ситуации величины абсорбции медикаментозного средства нестабильны и зачастую зависят от многих факторов. Среди них — прием пищи, одновременный прием других препаратов, усиливающих перистальтику или разрушение препарата в кишечнике, задержка препарата в пищеводе при приеме его в положении лежа с небольшим [illegible]

При выпуске этих лекарственных форм следует [illegible] вкус и цвет, что особенно значимо [illegible]

[illegible] доля составляет 80%).

[illegible] накоплению препарата в организме пациента [illegible] побочных эффектов. Реализация этого механизма связана с тем, что лекарственное вещество, попадая в печень, образует конъюгаты (химические соединения, [illegible] разующиеся в процессе метаболизма медикаментозного средства) и в таком виде выводится с желчью в просвет кишечника [illegible] конъюгат в кишечнике подвергается разрушающему действию ферментов и бактерий. При этом происходит высвобождение препарата. Затем лекарственное вещество вновь всасывается (реабсорбируется) через слизистую оболочку кишечника и опять попадает в печень, где описанный цикл повторяется. Естественно, что при таких повторных циркуляциях [illegible] с фекалиями и экскрементами [illegible]

[illegible]

[illegible] включающим, по-прежнему [illegible]

следующим пересмотром рек[illegible]
на фоне проводимого лечения.

[illegible]

[illegible] прохождения через печень [illegible]

[illegible]

или абсцессом.

[illegible]

соответственно обеспечивается [illegible]

[illegible]

Фирма создания улыбки пр[illegible]

Фенол — галлофиксол, прилосаин, фенитиллоц — хелетрамол

Для убеждать

Фирма Сроки оценить

влияния депрессий с тревогой

солитиков внутривенно назначаются

Применение ЛС у пациентов пожилого возраста

Таблица 1 [illegible]

[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	Особенности [illegible]
	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible] 5–20 мг	[illegible] болезнь Паркинсона [illegible] болезнь Альцгеймера [illegible] сахарный диабет [illegible] интервала QT [illegible] инфаркт миокарда [illegible] сердечная недостаточность	[illegible] брадикардия [illegible] на ЭКГ [illegible]	[illegible] АД	

Таблица 1 [illegible]

Группа лекарственных средств	Наиболее часто используемый препарат среднерыночной группы лекарств для [illegible]	Противопоказания и ограничения применения в пожилом возрасте	Наиболее частые побочные эффекты и нежелательные явления у лиц пожилого возраста	Особенности применения у лиц пожилого возраста
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible] запоры [illegible]	[illegible]

Таблица 2 [illegible]

Группа лекарственных средств	Наиболее часто используемый препарат среднерыночной группы лекарственных [illegible]	Противопоказания и ограничения применения у лиц пожилого возраста	Наиболее частые побочные эффекты и нежелательные явления у лиц пожилого возраста	Особенности применения у лиц пожилого возраста
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	Контроль АД. Перед назначением [illegible] контроль ЭКГ и печени [illegible]

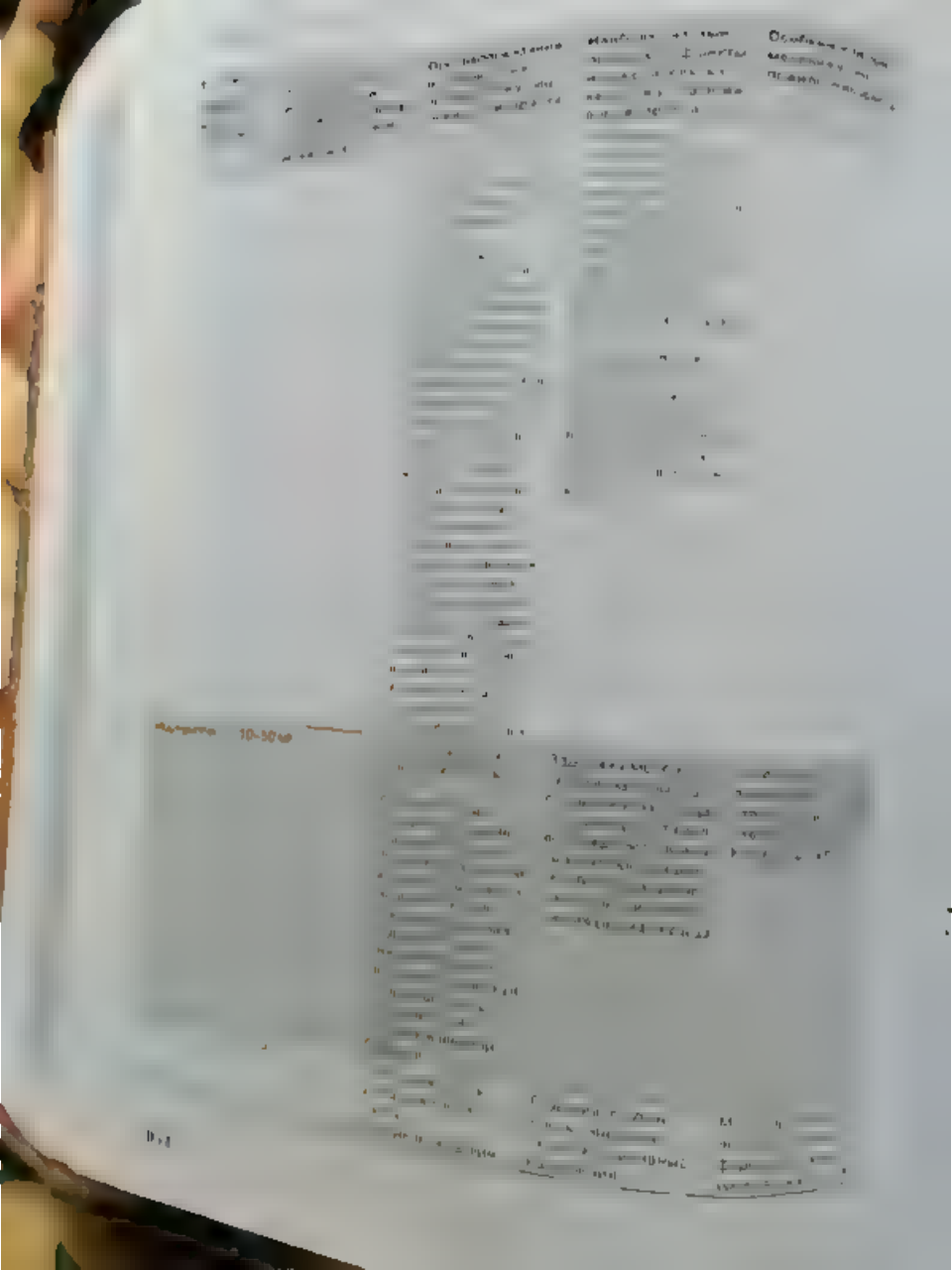


Таблица 2 [illegible]

[illegible]	Наиболее часто [illegible]	Проявления [illegible]	Наиболее частые [illegible]	Особенности проявления у лиц пожилого возраста
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]

Таблица 2	Показания	Противопоказания и применение при беременности у лиц пожилого возраста	Наиболее частые побочные эффекты и нежелательные явления у лиц пожилого возраста	Особенности при лечении у лиц пожилого возраста
Фуросемид	Наиболее часто используемый интервал суточных терапевтических доз	[illegible]	[illegible]	[illegible]
Сертралин	25-200 мг. [illegible] суточной дозы у пожилых	С осторожностью назначают больным с нарушением мочеиспускания, [illegible]	[illegible]	Способствует сумму [illegible] налоЗ. Гипноз [illegible] фатальных аритмий [illegible] ния свертывающей системы крови [illegible]
Фуросемид	50-300 мг. У пациентов можно назначать на три суп. с уменьшением суточной дозы. Однако титрование дозы проходит медленнее и всегда с осторожностью	Противопоказания печеночная недостаточность, одно временный прием ацетазоламида, хлорпропамида, тиоридазина, средств, ингибирующих МАО и в том числе фуразолидона, прокарбазина, селегилина. С осторожностью сухорукие состояния или инфаркт миокарда в анамнезе, гипокалиемия в кровотечения. Гипербилирубинемия пациенты пожилого возраста	Астения, бессонница, сонливость, нервозность, тревожность, головокружение, тремор, головная боль, тошнота. Синдром нарушенной секреции АДГ	

[illegible]	Наиболее частые [illegible]	Противопоказания [illegible]	Наиболее частые побочные эффекты и осложнения у лиц пожилого возраста	Особенности [illegible] у лиц пожилого возраста
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]

			Особенности фармакологии антигистаминных средств пожилого возраста	Наиболее частые побочные эффекты антигистаминных средств у лиц пожилого роста

Таблица

Лекарст
венное
средство

Таблица 3

Продукт	Наиболее часто используемый материал средовременные терапевтические доз	Целевая [illegible]	Минимальная [illegible]	Особенности [illegible]	Наиболее [illegible] лого возраста	Особенности применения [illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]

Таблица 4. Применение [illegible]

Продукт [illegible] средство	Наиболее часто используемый материал средовременные терапевтические доз	Противопоказания к применению у лиц пожилого возраста	Наиболее часто побочные эффекты и нежелательные явления у лиц пожилого возраста	Особенности применения у лиц пожилого возраста
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]

Таблица 4. Продолжение

Лекарственное средство	Наиболее часто используемые методы медикаментозного лечения	Противопоказания и ограничения применения у лиц пожилого возраста	Наиболее частые побочные эффекты и нежелательные явления у лиц пожилого возраста	Особенности применения у лиц пожилого возраста
			повышенной активности печеночных трансаминаз и щелочной фосфатазы, желтуха. Задержка мочи, нарушение функции почек, тахикардия	
Тиоридазин	Рекомендуется назначение дозы, равной половине суточной дозы и последующее применение гидрокислоты у пожилых	Противопоказания: органические заболевания головного мозга, психоз (исключены парадоксальные реакции), гипопролактинемия, почечная или печеночная недостаточность, нарушения движения центрального происхождения, выраженная дыхательная недостаточность, нарушения сознания, кистозная, закрытоугольная глаукома	Риск развития зависимости. Сонливость, головная боль, утомляемость, повышенная раздражительность, головокружение, тревога, депрессия, общая слабость, спутанность сознания, нечеткость зрения, нарушение координации движений и равновесия, тремор, нарушение сна, анорексия, галлюцинации, горизонтальный нистагм, парадоксальные реакции (в том числе агитация). Возможно угнетение кроветворения, повышение активности трансаминаз и щелочной фосфатазы	Прием не более 2–3 нед. Контроль картины крови, печеночных ферментов и щелочной фосфатазы
Тиоридазин	Суточная суточной дозы в 2 раза	Противопоказания: закрытоугольная глаукома, тяжелая депрессия. С осторожностью: печеночная и/или почечная недостаточность, церебральные и спинальные атаксии, гипертрофия, органические заболевания головного мозга, психоз, гипопролактинемия, почечная или печеночная, пожилой возраст	Сонливость, чувство усталости, головокружение, снижение способности к концентрации внимания, апатия, дезориентация, неустойчивость походки, замедление психических и двигательных реакций, спутанность сознания, депрессия, снижение памяти, нарушения координации движений, дистонические	Контроль картины крови, печеночных ферментов, щелочной фосфатазы. Длительность применения у пожилых дней до 3-4 нед

Таблица 4. Продолжение

Лекарственное средство	Наиболее часто используемые эмпирические среднесуточные терапевтические дозы	Противопоказания и ограничения применения у лиц пожилого возраста	Наиболее частые побочные эффекты и нежелательные явления у лиц пожилого возраста	Особенности применения у лиц пожилого возраста
			экстрапирамидные реакции, повышенная утомляемость, миастения, дизартрия, гиперкинезия, галлюцинации, угнетение кроветворения, нарушение функции почек, повышение активности печеночных трансаминаз и щелочной фосфатазы, кратко- и недержание мочи, задержка мочи, нарушение функции почек, угнетение дыхания, снижение АД	
Бензодиазепины	Разовая доза 0,0001–0,005 г	Противопоказания закрытоугольная глаукома. Ограничения применения: дыхательная недостаточность, синдром апноэ во сне, обструктивные заболевания легких, спинальная и мозжечковая атаксия	Риск развития зависимости, головная боль, головокружение, антероградная амнезия, спутанность сознания, вялость, мышечная слабость, замедление психических и двигательных реакций, нарушение концентрации внимания, дезориентация, дизартрия, атаксия, нарушение зрения, высокий риск парадоксальных реакций, снижение АД, угнетение дыхания	Курс лечения — 30–45 дней, в отдельных случаях длительность лечения может быть увеличена. Контроль АД, функции почек
Экстракты	20–40 мг/сут	Противопоказания: беременность, выраженная миастения, острая почечная и/или печеночная недостаточность	Возможно привыкание, формирование зависимости. Нарушения сердечной деятельности, артериальная гипотензия, сонливость, вялость, головокружение, повышенная утомляемость, головная боль, нарушение памяти, мышечная слабость, атаксия, тремор	Контроль печеночных трансаминаз, билирубина, ЭКГ, АД

Таблица 4. Окончание

Лекарственное средство	Наиболее частые клинические проявления	Противопоказания к назначению применения у лиц пожилого и старческого возраста	Наиболее частые побочные эффекты и нежелательные явления у лиц пожилого и старческого возраста	Особенности применения у лиц пожилого и старческого возраста
			Сильная рвота, парадоксальные реакции. Нарушение функции печени, желтуха	
Диазепам	Суточная доза — 0,10 мг, максимальная суточная — 0,20 мг	Противопоказан при острыми нарушениями функций печени и почек, миастении, обструктивных заболеваниях легких, глаукоме. Применяется с осторожностью при сердечной недостаточности, дыхательной недостаточности, нарушениях функции печени	Сонливость, обтупленность, головокружение, головная боль, депрессия, апатия, вялость, дрожание, обмороки, сердцебиение, нарушение концентрации внимания, замедление психических и двигательных реакций, расстройства сознания, нарушения зрения. Возможны агрессивность, повышенная возбудимость, галлюцинации, синдром Бурнэма, антероградная амнезия, формирование лекарственной зависимости	Курс лечения постепенно от 1 нед до 3 мес. Контроль АД, ЭЭГ
Диазепам	1 мг	Противопоказания: острая сердечная недостаточность, синдром конечных точек, тяжелая дыхательная недостаточность, тяжелая миастения. С осторожностью при хронической недостаточности, у лиц пожилого и старческого возраста	Возможна физическая зависимость. Парадоксальные реакции (беспокойство, возбужденное состояние, раздражительность, агрессивность, галлюцинации, нарушение восприятия, кошмарные сновидения, нарушения поведения), антероградная амнезия	Регулярный прием не более 2 нед
Диазепам	2,5 мг (5 мг)	С осторожностью при атаке на нарушения функции печени	Сонливость, слабость, спутанность сознания, подавленное настроение, учащение пульса, парадоксальные реакции (возбуждение), возможно привыкание при длительном приеме	Курс лечения от нескольких дней до 4 нед

Таблица 4. Окончание

Лекарственные средства	Наиболее часто используемый интервал среднесуточных терапевтических доз	Противопоказания и ограничения применения у лиц пожилого возраста	Наиболее частые побочные эффекты и нежелательные явления у лиц пожилого возраста	Особенности применения у лиц пожилого возраста
Сотагексал	5 мг однократно, возможен повторный прием в течение дня	Дыхательная, печеночная недостаточность, миастения. С осторожностью у лиц пожилого возраста	Лекарственная зависимость при длительном применении, головокружение, нарушение равновесия, атаксия, головная боль, дневная сонливость, рассеяние внимания, мышечная слабость, диплопия, антероградная амнезия	Длительность лечения при транзиторной бессоннице не более 4 нед., при хронических бессонницах возможны более длительные приемы препарата
Диазепам	7,5–15 мг	Противопоказания: закрытоугольная глаукома, гиперплазия предстательной железы, задержка мочи	Сонливость в дневное время, сухость во рту, парез аккомодации, запор, задержка мочи, тревожность, нарушения координации движения, тремор	Курс лечения до 2 нед.